



## **Retinoide (Acitretin, Adapalen, Alitretinoin, Bexaroten, Isotretinoin, Tazaroten und Tretinoin)**

### **- Aktualisierungen zu Teratogenität und neuropsychiatrischen Erkrankungen**

Datum: 03.09.2019

Sehr geehrte Ärzte und Apotheker,

in Abstimmung mit der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) sowie dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) möchten die unten aufgeführten Firmen über Folgendes informieren:

#### **Zusammenfassung**

##### **Teratogenität**

- Orale Retinoide sind stark teratogen und dürfen während der Schwangerschaft nicht eingenommen werden. Für orales Tretinoin in der onkologischen Indikation ist jedoch ein Einsatz bei klinischer Dringlichkeit einer Therapie auch bei Schwangeren zulässig.
- Die oralen Retinoide Acitretin, Alitretinoin und Isotretinoin dürfen bei allen Frauen im gebärfähigen Alter nur unter Einhaltung des Schwangerschaftsverhütungsprogramms angewendet werden.
- Besprechen Sie die Risiken oralen retinoidhaltiger Arzneimittel anhand des aktualisierten Schulungsmaterials mit den Patientinnen, bevor Sie orales Acitretin, Alitretinoin oder Isotretinoin verschreiben.
- Als Vorsichtsmaßnahme sind topische Retinoide bei Schwangeren oder Frauen, die eine Schwangerschaft planen, ebenfalls kontraindiziert.

##### **Neuropsychiatrische Erkrankungen**

- In seltenen Fällen wurde über Depressionen oder über durch Depressionen verstärkte Angststörungen und über Stimmungsschwankungen unter der Einnahme oralen Retinoide berichtet.
- Informieren Sie Patienten, die orale Retinoide einnehmen, dass sie Veränderungen ihrer Stimmung und/oder des eigenen Verhaltens entwickeln könnten. Die Patienten und ihre Angehörigen sollten diesbezüglich aufmerksam sein und bei Auftreten derartiger Veränderungen mit dem behandelnden Arzt sprechen.
- Überwachen Sie alle mit oralen Retinoiden behandelten Patienten bezüglich etwaiger Anzeichen oder Symptome von Depressionen und sorgen Sie, falls erforderlich, für eine angemessene Behandlung. Besondere Aufmerksamkeit ist bei Patienten erforderlich, die in der Vergangenheit bereits unter Depressionen litten.

## **Hintergrund zu den Sicherheitsbedenken**

Retinoidhaltige Arzneimittel sind in oralen und topischen Darreichungsformen verfügbar und werden weit verbreitet zur Behandlung von verschiedenen Formen der Akne, von schweren chronischen Handekzemen, die nicht auf Kortikosteroide ansprechen, sowie von schweren Formen der Psoriasis oder Verhornungsstörungen eingesetzt. Tretinoin kann auch bei Promyelozytischer Leukämie und Bexaroten für die Behandlung von Hautmanifestationen bei fortgeschrittenem kutanen T-Zell-Lymphom angewendet werden. Alitretinoin wird außerdem zur topischen Behandlung von Hautläsionen bei Patienten mit AIDS-bedingtem Kaposi-Sarkom eingesetzt.

Nach einer kürzlich durchgeführten ausführlichen Überprüfung aller relevanten Daten hat der Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (PRAC) die für Patienten und Fachkreise bestimmten Hinweise (Produktinformationen und Schulungsmaterial) in Bezug auf Teratogenität und neuropsychiatrische Erkrankungen aktualisiert.

## **Teratogenes Risiko**

Orale Retinoide (Acitretin, Alitretinoin, Bexaroten, Isotretinoin und Tretinoin) sind stark teratogen.

Die Behandlung von Frauen im gebärfähigen Alter mit oralem Acitretin, Alitretinoin und Isotretinoin muss unter Einhaltung des Schwangerschaftsverhütungsprogramms erfolgen. Für Bexaroten und orales Tretinoin wird angenommen, dass die derzeit vorhandenen Maßnahmen vor dem Hintergrund der onkologischen Indikationen, der Betreuung durch Spezialisten in der Klinik und der Zielgruppe ausreichend sind und ein Schwangerschaftsverhütungsprogramm nicht erforderlich ist. Für orales Tretinoin ist in der onkologischen Indikation ein Einsatz bei klinischer Dringlichkeit einer Therapie auch bei Schwangeren zulässig.

Bei der Überprüfung wurden auch die verfügbaren Daten zur Sicherheit topischer Retinoide (Adapalen, Alitretinoin, Isotretinoin, Tazaroten und Tretinoin) während der Schwangerschaft beurteilt. Die Daten zeigen, dass eine systemische Verfügbarkeit dieser Stoffe nach topischer Anwendung vernachlässigt werden kann und schädliche Wirkungen auf den Fötus unwahrscheinlich sind.

Es ist jedoch zu berücksichtigen, dass der Mensch zu den empfindlichsten Spezies in Bezug auf Retinoidtoxizität gehört. Vor diesem Hintergrund wird ein sehr vorsichtiger Ansatz als angemessen erachtet, weshalb die Anwendung topischer Retinoide während der Schwangerschaft oder bei geplanter Schwangerschaft kontraindiziert ist.

## **Neuropsychiatrische Erkrankungen**

Depressionen, durch Depressionen verstärkte Angststörungen sowie Stimmungsschwankungen wurden im Zusammenhang mit der Behandlung mit oralen Retinoiden berichtet.

Die vorhandene Evidenz aus publizierter Literatur und Einzelfallberichten zeigt widersprüchliche Ergebnisse. Veröffentlichte Studien weisen eine Reihe von Einschränkungen auf. Daher war es nicht möglich, einen eindeutigen Anstieg des Risikos für psychiatrische Erkrankungen bei Patienten unter oraler Retinoidbehandlung im Vergleich zu nicht damit behandelten Personen nachzuweisen. Darüber hinaus ist bekannt, dass Patienten mit

Bei Fragen zum Versand dieses Rote-Hand-Briefes oder Adressänderungen wenden Sie sich bitte direkt an den Schwarzeck-Verlag unter: Schwarzeck-Verlag GmbH, Einsteinring 24, 85609 Aschheim – [www.schwarzeck.de](http://www.schwarzeck.de)

schweren Hauterkrankungen an sich ein erhöhtes Risiko für psychiatrische Erkrankungen haben.

Es wird empfohlen, Patienten, die orale Retinoide einnehmen, auf das mögliche Auftreten einer veränderten Stimmungslage sowie von Verhaltensänderungen hinzuweisen und ihnen zu empfehlen, einen Arzt aufzusuchen, falls derartige Reaktionen auftreten.

Jeder Patient mit Anzeichen einer Depression muss, soweit erforderlich, eine angemessene Behandlung erhalten. Patienten mit Depressionen in der Vorgeschichte bedürfen besonderer Aufmerksamkeit im Zuge einer oralen Retinoidtherapie. Bei allen Patienten muss generell auf Anzeichen einer Depression geachtet werden.

Anlässlich der Überprüfung wurde auch der Zusammenhang mit topischen Retinoiden (Adapalen, Alitretinoin, Isotretinoin, Tazaroten und Tretinoin) untersucht. Die vorhandenen Daten unterstützen, dass die systemische Exposition als Folge topischer Behandlung vernachlässigbar ist und ein daraus resultierendes Risiko psychiatrischer Erkrankungen daher unwahrscheinlich ist.

Die Produktinformationen wurden unter Einbeziehung der Ergebnisse dieser Bewertung aktualisiert. Die Schulungsmaterialien zum teratogenen Risiko der oralen Retinoide Acitretin, Alitretinoin und Isotretinoin wurden ebenfalls aktualisiert.

Als Anlage zu diesem Rote-Hand-Brief sind je nach Adressat 5 Exemplare der Schulungsmaterialien für verschreibende Ärzte (inklusive Checkliste/Bestätigungsformular und angehängter Termintabelle) oder für abgebende Apotheker (Checkliste) beigelegt. Für die Bestellung weiterer Exemplare wenden Sie sich bitte an die u. g. pharmazeutischen Unternehmer.

Das Schulungsmaterial für Patienten (Patientenkarte) liegt künftig jeder Packung bei. In der Übergangsphase sind Sie als Arzt oder Apotheker aufgefordert, die Patientenkarte dem Patienten direkt auszuhändigen – 5 Exemplare (pro Wirkstoff) liegen dieser Aussendung bei. Weitere Exemplare können direkt beim Zulassungsinhaber in gedruckter Form angefordert oder von der Firmen-Homepage heruntergeladen werden. Nach Verpackungsumstellung kann das Schulungsmaterial für Patienten auch direkt über den QR Code in der Gebrauchsinformation abgerufen werden.

### **Bedingungen des Schwangerschaftsverhütungsprogramms für die oralen Retinoide Acitretin, Alitretinoin und Isotretinoin.**

- Das Schwangerschaftsverhütungsprogramm für orale Retinoide wurde optimiert und harmonisiert, um klare, präzise Informationen für Fachkreise und Patienten zur Verfügung zu stellen. Jede orale Anwendung von Acitretin, Alitretinoin und Isotretinoin bei weiblichen Patienten im gebärfähigen Alter hat unter Berücksichtigung des Schwangerschaftsverhütungsprogramms zu erfolgen. Die Bedingungen des Schwangerschaftsverhütungsprogramms erfordern vom verschreibenden Arzt sicherzustellen, dass jede Patientin verstanden hat, dass orale Retinoide ein Risiko für das ungeborene Kind darstellen und während der Schwangerschaft nicht eingenommen werden dürfen.

Bei Fragen zum Versand dieses Rote-Hand-Briefes oder Adressänderungen wenden Sie sich bitte direkt an den Schwarzeck-Verlag unter: Schwarzeck-Verlag GmbH, Einsteinring 24, 85609 Aschheim – [www.schwarzeck.de](http://www.schwarzeck.de)

- Die Patientin muss mindestens einen Monat vor Beginn der Behandlung, während und einen Monat nach Ende der Behandlung (Acitretin: drei Jahre nach Ende der Behandlung) ununterbrochen wirksame Verhütungsmethoden anwenden.
- Die Patientin versteht und akzeptiert die Notwendigkeit regelmäßiger Kontrollen und Schwangerschaftstests vor Beginn der Behandlung, monatlich während der Behandlung und einen Monat nach Ende der Behandlung (für Acitretin über drei Jahre nach Therapieende in 1-3-monatlichen Intervallen).
- Für Patientinnen im gebärfähigen Alter darf die Höchstmenge je Verschreibung den Therapiebedarf für 30 Tage nicht übersteigen und Verschreibungen sind nur bis zu sechs Tage nach dem Tag ihrer Ausstellung gültig.
- Die Patientin muss Acitretin, Alitretinoin oder Isotretinoin sofort absetzen und umgehend einen Arzt aufsuchen, wenn sie schwanger wird oder annimmt, schwanger zu sein.

### **Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen**

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM), Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3, D-53175 Bonn, Website: [www.bfarm.de](http://www.bfarm.de), anzuzeigen.

Die oralen Retinoide Acitretin, Alitretinoin und Isotretinoin unterliegen derzeit einer zusätzlichen Überwachung aufgrund der aktualisierten Vorgaben zu psychiatrischen Erkrankungen und der Teratogenität.

### **Dieser Rote-Hand-Brief betrifft alle retinoidhaltigen Arzneimittel und ist von den unten aufgeführten Firmen erstellt worden:**

Abanta Pharma GmbH  
Reichsstraße 78  
58840 Plettenberg  
Deutschland  
Tel: +49 (0)341-2582-153  
Fax: +49 (0)341-2582-192  
E-Mail: [info@abanta-pharma.de](mailto:info@abanta-pharma.de)  
Internet: [www.abanta-pharma.de](http://www.abanta-pharma.de)

ACA Müller ADAG Pharma AG  
Hauptstr. 99  
78244 Gottmadingen  
Deutschland  
E-Mail: [arzneimittelsicherheit@aca-mueller.de](mailto:arzneimittelsicherheit@aca-mueller.de)  
Tel.: +49 (0)7731 91255 605  
Fax: +49 (0)7731 91255 670  
Internet: [www.aca-mueller.de](http://www.aca-mueller.de)

Almirall Hermal GmbH  
Scholtzstr. 3  
21465 Reinbek  
Deutschland  
Tel.: +49 (0)40 72704-0  
Fax: +49 (0)40 7229296  
E-Mail: [info@almirall.de](mailto:info@almirall.de)  
Internet: [www.almirall.de](http://www.almirall.de)

axicorp Pharma GmbH  
Max-Planck-Str. 36b  
61381 Friedrichsdorf  
Tel.: +49 (0)800 2940100  
Fax: +49 (0)800 2946100  
E-Mail: [service@axicorp.de](mailto:service@axicorp.de)  
Internet: [www.axicorp.de](http://www.axicorp.de)

BERAGENA Arzneimittel GmbH

Bei Fragen zum Versand dieses Rote-Hand-Briefes oder Adressänderungen wenden Sie sich bitte direkt an den Schwarzeck-Verlag unter: Schwarzeck-Verlag GmbH, Einsteinring 24, 85609 Aschheim – [www.schwarzeck.de](http://www.schwarzeck.de)

Rheinstr. 93-95  
76532 Baden-Baden  
Deutschland  
Tel: +49 (0)7221 919-0  
E-Mail: beragena@beragena.de

BR Pharma International Ltd  
Unit 3, Manor Point, Manor Way,  
Borehamwood, Herts., WD6 1EE,  
Großbritannien  
Telefon: +44 (0)20 8236 3190  
Telefax: +44 (0)20 8236 3191  
E-Mail: enquiries@brpharma.co.uk

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH  
Ziegelhof 24  
17489 Greifswald  
Deutschland  
Tel.: +49 (0) 3834-8539-0  
E-Mail: info@cheplapharm.com  
Internet: www.cheplapharm.com

Nebenwirkungsmeldungen:  
E-Mail: drugsafety@cheplapharm.com  
Tel.: +49 (0)3834 8539 329

Dermapharm AG  
Lil-Dagover-Ring 7  
82031 Grünwald  
Deutschland  
Tel: +49 (0)89 64186-0  
Fax: +49 (0)89 64186-130  
E-Mail: service@dermapharm.de  
Internet: www.dermapharm.de

Dr. Pflieger Arzneimittel GmbH  
Postfach  
D-96045 Bamberg  
Tel: +49 (0)951 6043-0  
Fax: +49 (0)951 604329  
E-Mail: info@dr-pflieger.de

Eisai GmbH  
Lyoner Straße 36  
D-60528 Frankfurt/Main  
Tel: +49 (0) 69 / 6 6585-0  
Fax: +49 (0) 69 / 6 6585-45  
E-Mail: kontakt@eisai.net  
Internet: www.eisai.de

EMRAmed Arzneimittel GmbH  
Otto-Hahn-Straße 11  
22946 Trittau

Tel.: +49 (0)4154 806-0  
Fax: +49 (0)4154 806-354  
Internet: www.emramed.de

EurimPharm Arzneimittel GmbH  
EurimPark 8  
83416 Saaldorf-Surheim  
Tel.: +49 (0)800 5000-250  
Fax: +49 (0)865 47707-102  
E-Mail: info@eurim.de  
Internet: www.eurim.de

Galderma Laboratorium GmbH  
Toulouser Allee 23a, 40211 Düsseldorf  
Deutschland  
Tel: +49 (0)800 5888850,  
Fax: +49 (0)211 63558270  
Internet: www.galderma.de

GALENpharma GmbH  
Wittland 13  
24109 Kiel  
Deutschland  
Tel: +49 (0) 431 58518-0,  
Fax: +49 (0) 431 58518-20  
Internet: www.isogalen.de

GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG  
Prinzregentenplatz 9,  
D-81675 München,  
Tel.: +49 (0)89 36044-0,  
Fax: +49 (0)89 36044-8000,  
E-Mail: service.info@gsk.com  
Internet: www.glaxosmithkline.de

Hexal AG  
Industriestraße 25  
83607 Holzkirchen  
Tel.: +49 (0)8024 908-0  
Fax: +49 (0)8024 908-1290  
Internet: www.hexal.de

kohlpharma GmbH  
Im Holzhau 8  
66663 Merzig  
Tel.: +49 (0)800 920930-0  
Fax: +49 (0)800 920930-2  
Internet: www.kohlpharma.com

Laboratoires Bailleul GmbH

Bei Fragen zum Versand dieses Rote-Hand-Briefes oder Adressänderungen wenden Sie sich bitte direkt an den Schwarzeck-Verlag unter: Schwarzeck-Verlag GmbH, Einsteinring 24, 85609 Aschheim – [www.schwarzeck.de](http://www.schwarzeck.de)

Rumfordstraße 4  
80469 München – DEUTSCHLAND  
Tel: +49 152 07 55 34 21  
Email: [vigilances@bailleul.com](mailto:vigilances@bailleul.com)  
Internet: [www.bailleul.com](http://www.bailleul.com)

Louis Widmer GmbH  
Großmattstraße 11  
79618 Rheinfeldern / Baden  
Tel. 07623 72550  
Fax 07623 62356  
E-Mail: [info.de@louis-widmer.com](mailto:info.de@louis-widmer.com)  
Internet: [www.louis-widmer.de](http://www.louis-widmer.de)

MEDA Pharma GmbH & Co. KG  
Benzstraße 1  
D-61352 Bad Homburg  
Tel.: +49 (0)6172 888 01  
E-Mail: [medinfo@medapharma.de](mailto:medinfo@medapharma.de)

Medicopharm AG  
Stangenreiterstr. 4  
D-83131 Nußdorf am Inn  
Telefon: +49 (0)8034 305570  
Fax: +49 (0)8034 3055720  
E-Mail: [info@medicopharm.de](mailto:info@medicopharm.de)  
Internet: [www.medicopharm.de](http://www.medicopharm.de)

Orifarm GmbH  
Fixheider Straße 4  
51381 Leverkusen  
Telefon: +49(0)2171 7077-0

Telefax: +49(0)2171 7077-7  
E-Mail: [willkommen@orifarm.com](mailto:willkommen@orifarm.com)  
Internet: [www.orifarm.de](http://www.orifarm.de)

Pierre Fabre Dermo-Kosmetik GmbH  
Jechtinger Str. 13  
79111 Freiburg  
Tel. 0761 452610  
Fax 0761 45261 244  
E-Mail: [pharmacovigilance\\_de@pierre-fabre.com](mailto:pharmacovigilance_de@pierre-fabre.com)  
Internet: [www.pierre-fabre.de](http://www.pierre-fabre.de)

PUREN Pharma GmbH & Co. KG,  
Willy-Brandt-Allee 2,  
81829 München  
Tel.: +49 (0)89 558 909-0  
E-Mail: [info@puren-pharma.de](mailto:info@puren-pharma.de)  
Internet: [www.puren-pharma.de](http://www.puren-pharma.de)

ratiopharm GmbH,  
Graf-Arco-Str. 3,  
89079 Ulm  
Tel.: +49 (0)800 8005022  
Fax.: +49 (0)800 589 4083  
<https://www.ratiopharm.de/produkte/paerparate-details/paerparate/paerparatedaten/detail/buchstabe-i/buchstabe/pzn-2182040.html>

<https://www.ratiopharm.de/produkte/paerparate-details/paerparate/paerparatedaten/detail/buchstabe-i/buchstabe/pzn-2182092.html>

Als Anlage zu diesem Rote-Hand-Brief sind je nach Adressat 5 Exemplare der Schulungsmaterialien für verschreibende Ärzte (Allg. Medizin/Praktiker, hausärztlich tätige Internisten, Dermatologen) bzw. für Apotheker, sowie 5 Exemplare der Patientenkarten (pro Wirkstoff) beigelegt.

Bei Fragen zum Versand dieses Rote-Hand-Briefes oder Adressänderungen wenden Sie sich bitte direkt an den Schwarzeck-Verlag unter: Schwarzeck-Verlag GmbH, Einsteinring 24, 85609 Aschheim – [www.schwarzeck.de](http://www.schwarzeck.de)