



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

21. juunil 2018
EMA/261767/2018

Ajakohastatud meetmed raseduse vältimiseks retinoidide kasutamise ajal

Suukaudsete retinoidide ravimiteabele lisatakse ka hoiatus võimaliku neuropsühhiaatriliste häirete riski kohta

Euroopa Ravimiamet (EMA) lõpetas retinoide sisaldavate ravimite läbivaatamise ning kinnitas, et raseduse vältimise meetmeid on vaja ajakohastada. Peale selle lisatakse suukaudsete retinoididega ravi määramise teabesse hoiatus, et retinoidide kasutamise ajal võib esineda neuropsühhiaatrilisi häireid (nt depressiooni, ärevust ja meeleolumuutusi).

Retinoidide hulka kuuluvad toimeained atsitreiin, adapaleen, alitretinoiin, beksaroteen, isotretinoiin, tasaroteen ja tretinoiin. Neid kasutatakse suukaudsete ravimite või kreemide või geelidena mitme haigusseisundi, peamiselt nahahaiguste (sh raske akne ja psoriaasi) raviks. Mõnda retinoidi kasutatakse ka teatud vähivormide raviks.

Läbivaatamismenetluse tulemusena kinnitati, et suukaudsed retinoidid võivad kahjustada loodet ja neid ei tohi kasutada raseduse ajal. Peale selle tohivad rasestumisvõimelised naised kasutada peamiselt nahahaiguste raviks näidustatud suukaudseid retinoide atsitreiini, alitretinoiini ja isotretinoiini üksnes siis, kui täidetakse uue rasedusennetuskava tingimusi.

Ka toopilisi (nahale kantavaid) retinoide ei tohi kasutada rasedad ega rasedust planeerivad naised.

Lisateave on allpool.

Neuropsühhiaatriliste häirete riski kohta ei olnud võimalik kättesaadavate andmete piiratuse tõttu selgelt tõestada, kas riski põhjustas retinoidide kasutamine. Samas arvestades, et raskete nahahaigustega patsiendid võivad haiguse olemuse tõttu olla neuropsühhiaatriliste häirete suhtes vastuvõtlikumad, muudetakse suukaudsete retinoididega ravi määramise teavet, lisades hoiatuse selle võimaliku riski kohta. Kättesaadavate andmete kohaselt ei kaasne toopiliste retinoididega neuropsühhiaatriliste kõrvalnähtude riski ning seetõttu ei ole nendega ravi määramise teabesse vaja lisada uusi hoiatusi.

Retinoidide teabe vaatas läbi EMA ravimiohutuse riskihindamise komitee, kes hindas kättesaadavaid andmeid, sealhulgas avaldatud kirjanduse andmeid, turustamisjärgseid kõrvalnähtude teateid ning sidusrühmadelt kohtumistel ja kirjalikult saadud lisateavet.



EMA inimravimite komitee kiitis ravimiohutuse riskihindamise komitee soovitusel heaks ja võttis vastu ameti lõpliku otsuse. Inimravimite komitee soovitus edastatakse Euroopa Komisjonile, kes teeb kogu Euroopa Liidus kehtiva õiguslikult siduva lõpliku otsuse.

Teave patsientidele

- Retinoide sisaldavad ravimid, mida kasutatakse peamiselt nahahaiguste, näiteks raske akne raviks, on rasedusaegsel kasutamisel kahjulikud lootele.
- Suukaudseid retinoide ei tohi raseduse ajal kasutada.
- Lisaks ei tohi rasestumisvõimelised naised kasutada suukaudseid retinoide atsitreiini, alitretinoiini ja isotretinoiini ilma rasedusennetuskava tingimusi täitmata.
- Atsitretiini, alitretinoiini ja isotretinoiini korral hõlmab rasedusennetuskava järgmist:
 - rasedustestid enne ravi, ravi ajal ja pärast ravi lõpetamist;
 - vähemalt ühe tõhusa rasestumisvastase vahendi kasutamine ravi ajal ja pärast ravi;
 - nõustumisvorm, millega kinnitatakse asjakohase teabe andmist patsiendile;
 - patsiendi meespea, milles hoiatatakse, et ravimit ei tohi kasutada raseduse ajal, ning teatatakse vajadus teha rasedusteste ja kasutada tõhusaid rasestumisvastaseid vahendeid.
- See teave lisatakse ka pakendi infolehele ning ravimi välispakendile lisatakse raamitud hoiatus.
- Toopiliste (nahale kantavate) retinoidide korral on lootekahjustuse tõenäosus väiksem. Ettevaatusmeetmena ei tohi toopilisi retinoide siiski kasutada rasedad ega rasedust planeerivad naised.
- Suukaudsete retinoidide korral võib esineda psühhiaatriliste häirete, näiteks depressiooni ja ärevuse tekke risk. Suukaudsete retinoidide pakendi infolehele lisatakse hoiatused ja teave, mis nähtude ja sümptomite suhtes (nt meeleolu- või käitumismuutused) peavad patsiendid ja nende pereliikmed olema tähelepanelikud.
- Küsimuste korral peab patsient pöörduma oma arsti või apteekri poole.

Teave tervishoiutöötajatele

Retinoide sisaldavate ravimite teratogeensuse ja nendega seostatava neuropsühhiaatriliste häirete tekkeriski kohta kättesaadavate andmete läbivaatamisel järeldati, et raseduse vältimise soovitusi on vaja täiendada ning teadvustada võimalike neuropsühhiaatriliste häirete riski.

- Suukaudsed retinoidid (atsitreiin, alitretinoiin, beksaroteen, isotretinoiin ja tretinoiin) on väga teratogeensed ja neid ei tohi kasutada raseduse ajal.
- Rasestumisvõimelistel naistel tohib atsitreiini, alitretinoiini ja isotretinoiini kasutada üksnes siis, kui täidetakse rasedusennetuskava tingimusi, muu hulgas järgmisi:
 - naise rasestumisvõime hindamine;
 - rasedustestid enne ravi alustamist, ravi ajal ja pärast ravi;
 - vähemalt ühe tõhusa rasestumisvastase vahendi kasutamine ravi ajal ja pärast ravi;
 - riskidega nõustumise vorm patsientidele ja määrajatele läbivaatamiseks ja kinnitamiseks, et patsiendile on antud asjakohast nõu ja et ta on seda mõistnud.

- Beksaroteeni ja suukaudse tretinoiini korral oldi arvamusel, et sihtpopulatsiooni ja haiglakeskkonnas eriarsti järelevalve all toimuvat ravi nõudvat onkoloogilist näidustust arvestades ei ole rasedusennetuskava kasutada vaja.
- Ravimi määrajatele antakse ajakohane teabematerjal, millest saab juhendada suukaudsete retinoidide riskide arutamisel enne atsitretiini, alitretinoiini ja isotretinoiini määramist rasedustumisvõimelistele naistele.
- Toopiliste retinoidide korral (adapaleen, alitretinoiin, isotretinoiin, tazaroteen ja tretinoiin) nähtub kättesaadavatest andmetest, et pärast toopilist manustamist on süsteemne imendumine minimaalne ja tõenäoliselt ei kahjusta need ravimid loodet. Ettevaatusmeetmena on toopilised retinoidid rasedatel ja rasedust planeerivatel naistel siiski vastunäidustatud.
- Suukaudseid retinoide kasutavatel patsientidel on harva teatatud depressioonist, depressiooniga süvenevast ärevusest ja meeleolumuutustest. Avaldatud kirjanduse ja üksikteadete andmed on vastuolulised ning paljudel avaldatud uuringutel on piiranguid. Sel põhjusel ei ole olnud võimalik tuvastada selgelt suuremat neuropsühhiaatriliste häirete riski suukaudsete retinoidide kasutajatel kui mittekasutajatel.
- Samas suurendavad rasked nahahaigused iseenesest psühhiaatriliste häirete riski, mispärast lisatakse selle võimaliku riski hoiatus suukaudsete ravimite ravimiteabesse.
- Suukaudseid retinoide kasutavatele patsientidele tuleb teatada, et neil võib esineda meeleolu- ja/või käitumismuutusi, mille suhtes peavad nemad ja nende pereliikmed olema tähelepanelikud, ning nähtude esinemisel tuleb pidada nõu arstiga.
- Suukaudsete retinoididega ravitavaid patsiente tuleb jälgida depressiooni nähtude ja sümptomite suhtes ning vajaduse korral määrata sobiv ravi. Eriti ettevaatlik tuleb olla patsientidega, kellel on varem esinenud depressiooni.
- Toopiliste retinoidide korral (adapaleen, alitretinoiin, isotretinoiin, tazaroteen ja tretinoiin) on süsteemne imendumine minimaalne ning tõenäoliselt ei põhjusta need psühhiaatrilisi häireid.
- Lisateave avaldatakse riigi tasandil kohe, kui soovitusel rakendatakse.

Ravimite lisateave

Retinoidid on A-vitamiini derivaadid, mida turustatakse suukaudsete kapslitena või nahale kantavate kreemide ja geelidena. Suukaudseid retinoide kasutatakse raske akne eri vormide, kortikosteroidravile allumatu raske käteekseemi, raskete psoriaasvormide ja muude nahahaiguste ning teatud vähivormide raviks. Nahale kantavaid retinoide kasutatakse eri nahahaiguste, sealhulgas kerge kuni mõõduka akne raviks.

Järgmised läbivaatamismenetlusega hõlmatud retinoidid on saanud riikliku müügiloa mitmes Euroopa Liidu liikmesriigis: atsitretiin, adapaleen, alitretinoiin, isotretinoiin, tazaroteen ja tretinoiin. Alitretinoiin on saanud müügiloa ka tsentraliseeritud korras nimetuse Panretin all, mis on näidustatud nahalesioonide raviks Kaposi sarkoomiga (teatud nahavähk) AIDSiga patsientidel. Beksaroteen on saanud müügiloa tsentraliseeritud korras nimetuse Targretin all, mis on näidustatud naha T-rakklümfoomi raviks (teatud harva esinev lümfikoe vähk).

Menetluse lisateave

Retinoide sisaldavate ravimite ravimiteabe läbivaatamine algas 8. juunil 2016 Ühendkuningriigi taotlusel vastavalt [direktiivi 2001/83/EÜ artiklile 31](#).

Esmase läbivaatamise tegi inimravimite ohutusprobleemide hindamise eest vastutav ravimiohutuse riskihindamise komitee, kes koostas soovitusel. Ravimiohutuse riskihindamise komitee soovitusel saadeti seejärel inimravimite komiteele, kes vastutab inimravimitega seotud küsimuste eest ja kes võttis vastu Euroopa Raviameti arvamuse.

Inimravimite komitee aramus edastati Euroopa Komisjonile, kes võttis 21. juunil 2018 vastu õiguslikult siduva lõpliku otsuse, mida kohaldatakse kõigis Euroopa Liidu liikmesriikides.