



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

2018. gada 23. jūnijs
EMA/261767/2018

Atjaunināta informācija par pasākumiem grūtniecības nepieļaušanai retinoīdu lietošanas laikā

Iekšķīgi lietojamu retinoīdu informācijā ir jāiekļauj arī brīdinājums par iespējamu neiropsihiatrisku traucējumu risku.

Eiropas Zāļu aģentūra (*EMA*) ir pabeigusi retinoīdu zāļu pārskatīšanu un apstiprināja, ka nepieciešams atjaunināt informāciju par grūtniecības nepieļaušanas pasākumiem. Turklāt informācijā par iekšķīgi (perorāli) lietojamu retinoīdu parakstīšanu tiks iekļauts brīdinājums par iespējamiem neiropsihiatriskiem traucējumiem (piemēram, depresiju, trauksmi un garastāvokļa svārstībām).

Pie retinoīdiem jāmin tādas aktīvās vielas kā acitretīns, adapalēns, alitretinoīns, beksarotēns, izotretinoīns, tazarotēns un tretinoīns. Šīs zāles tiek lietotas perorāli vai aplicētas kā krēmi vai gēli dažādu saslimšanu, galvenokārt ādas slimību, tostarp smagas aknes un psoriāzes, ārstēšanai. Dažus retinoīdus lieto arī noteiktu vēža formu ārstēšanai.

Pārskatīšanā tika apstiprināts, ka iekšķīgi lietojami retinoīdi var kaitēt vēl nedzimušam bērnam un tos nedrīkst lietot grūtniecības laikā. Turklāt iekšķīgi lietojamie retinoīdi acitretīns, alitretinoīns un izotretinoīns, ko galvenokārt izmanto ādas slimību ārstēšanai, sievietēm reproduktīvā vecumā ir jālieto saskaņā ar jaunās grūtniecības nepieļaušanas programmas nosacījumiem.

Arī ārīgi lietojamus retinoīdus (ko aplicē uz ādas) nedrīkst lietot grūtnieces un sievietes, kuras plāno grūtniecību.

Sīkāka informācija sniegta tālāk tekstā.

Tā kā pieejamie dati ir ierobežoti, nevar skaidri noteikt, vai neiropsihiatrisku traucējumu risku izraisa retinoīdu lietošana. Tomēr pacienti ar smagām ādas saslimšanām šo slimību rakstura dēļ var būt uzņēmīgāki pret neiropsihiatriskiem traucējumiem, tāpēc iekšķīgi lietojamu retinoīdu parakstīšanas informāciju atjauninās, iekļaujot tajā brīdinājumu par šādu iespējamu risku. Pieejamie dati liecina, ka ārīgi lietojamie retinoīdi nerada neiropsihiatrisku blakusparādību risku, tāpēc to parakstīšanas informācijā nav jāpievieno papildu brīdinājumi.

Retinoīdu pārskatīšanu veica *EMA* Farmakovigilances riska vērtēšanas komiteja (*PRAC*), izvērtējot pieejamos datus, tostarp zinātniskās publikācijas, pēcreģistrācijas perioda ziņojumus par blakusparādībām un citu informāciju, kas iegūta no ieinteresēto personu sanāksmēm un rakstveida iesniegumiem.



EMA Cilvēkiem paredzēto zāļu komiteja (CHMP) tagad ir apstiprinājusi PRAC ieteikumus un pieņēmusi aģentūras galīgo atzinumu. CHMP atzinumu nosūtīs Eiropas Komisijai, kas pieņems visā ES juridiski saistošu galīgo lēmumu.

Informācija pacientiem

- Retinoīdu zāles, ko galvenokārt lieto ādas slimību, piemēram, smagas aknes, ārstēšanai, ir kaitīgas vēl nedzimušam bērnam, ja tās lieto grūtniecības laikā.
- Iekšķīgi (perorāli) lietojamās retinoīdus nedrīkst lietot grūtniecības laikā.
- Turklāt sievietes reproduktīvā vecumā nedrīkst lietot iekšķīgi lietojamās retinoīdus acitretīnu, alitretinoīnu un izotretinoīnu, ja vien netiek ievēroti īpašas grūtniecības nepieļaušanas programmas nosacījumi.
- Uz acitretīnu, alitretinoīnu un izotretinoīnu attiecināmā grūtniecības nepieļaušanas programmā ir iekļauti šādi pasākumi:
 - grūtniecības testu veikšana pirms ārstēšanas, tās laikā un pēc tās pārtraukšanas;
 - nepieciešamība ārstēšanas laikā un pēc tās izmantot vismaz vienu efektīvu kontracepcijas metodi;
 - “apstiprinājuma veidlapa”, lai apliecinātu, ka pacientēm ir sniegta attiecīga konsultācija;
 - “pacienta atgādinājuma kartīte”, kurā norādīts, ka nedrīkst lietot šīs zāles grūtniecības laikā, un iekļauta informācija par grūtniecības testiem un efektīvas kontracepcijas izmantošanu.
- Iepriekš minētā informācija tiks iekļauta arī zāļu lietošanas instrukcijā, un uz zāļu ārējā iepakojuma tiks pievienots ierāmēts brīdinājums.
- Ārīgi lietojamie (uz ādas aplicējamie) retinoīdi ir saistīti ar zemāku kaitējuma risku vēl nedzimušam bērnam. Taču piesardzības dēļ tos nedrīkst lietot grūtnieces un sievietes, kuras plāno grūtniecību.
- Lietojot perorāli retinoīdus, pastāv traucējumu, piemēram, depresijas un trauksmes, risks. Iekšķīgi lietojamo retinoīdu lietošanas instrukcijā tiks iekļauti brīdinājumi, kā arī informācija par šo traucējumu pazīmēm un simptomiem, kam pacientiem un viņu ģimenēm jāpievērš uzmanība (piemēram, garastāvokļa vai uzvedības izmaiņām).
- Ja pacientiem ir kādi jautājumi, tie jāuzdod ārstam vai farmaceitam.

Informācija veselības aprūpes speciālistiem

Pārskatot pieejamos datus par retinoīdu zāļu teratogenitāti un saistību ar neiropsihiatriskiem traucējumiem, tika secināts, ka ir nepieciešami stingrāki ieteikumi par grūtniecības nepieļaušanu un jāveicina informētība par iespējamu neiropsihiatrisku traucējumu risku.

- Iekšķīgi lietojamie retinoīdi (acitretīns, alitretinoīns, beksarotēns, izotretinoīns un tretinoīns) ir ļoti teratogēni, un tos nedrīkst lietot grūtniecības laikā.
- Visām sievietēm reproduktīvā vecumā ir jālieto acitretīns, alitretinoīns un izotretinoīns saskaņā ar grūtniecības nepieļaušanas programmas (GNP) nosacījumiem. Šie nosacījumi ir šādi:
 - katras sievietes reproduktīvā potenciāla novērtēšana;
 - grūtniecības testi pirms ārstēšanas uzsākšanas, ārstēšanas laikā un pēc tās;

- vismaz viena efektīva kontracepcijas metode ārstēšanas laikā un pēc tās;
- “riska apstiprinājuma veidlapa”, ko pacienti un zāļu parakstītāji var izlasīt un apliecināt, ka pacientam ir sniegti attiecīgi ieteikumi un pacients tos ir izpratis.
- Beksarotēna un iekšķīgi lietojama tretinoīna gadījumā, ņemot vērā šo zāļu mērķa populāciju un onkoloģisko indikāciju, kuras dēļ nepieciešama ārstēšana stacionāros apstākļos, uzskata, ka GNP īstenošana nav nepieciešama.
- Tiks nodrošināts atjaunināts izglītojošais materiāls, kas palīdzēs pārrunāt iekšķīgi lietojamu retinoīdu radītos riskus pirms acitretīna, alitretinoīna un izotretinoīna parakstīšanas sievietēm reproduktīvā vecumā.
- Pieejamie dati par āriģi lietojamiem retinoīdiem (adapalēnu, alitretinoīnu, izotretinoīnu, tazarotēnu un tretinoīnu) liecina, ka sistēmiska uzsūkšanās pēc zāļu āriģas aplicēšanas ir nenozīmīga un maz ticams, ka šīs zāles varētu izraisīt kaitējumu auglim. Taču piesardzības dēļ āriģi lietojamie retinoīdi ir kontrindicēti grūtniecēm un sievietēm, kuras plāno grūtniecību.
- Retos gadījumos ir ziņots par depresiju, depresijas saasinātu trauksmi un garastāvokļa pārmaiņām pacientiem, kuri saņem iekšķīgi lietojamus retinoīdus. Pierādījumi no zinātniskajām publikācijām un individuālu gadījumu ziņojumiem ir pretrunīgi, kā arī daudziem publicētajiem pētījumiem ir vairāki ierobežojumi. Tāpēc nebija iespējams skaidri identificēt neiropsihiatrisku traucējumu riska pieaugumu, salīdzinot ar iekšķīgi lietojamiem retinoīdiem ārstētos cilvēkus ar cilvēkiem, kuri nelieto šādas zāles.
- Taču smagi ādas bojājumi paši par sevi paaugstina psihisku traucējumu risku, tāpēc iekšķīgi lietojamo retinoīdu zāļu informācijā tiek iekļauts brīdinājums par šādu iespējamo risku.
- Pacienti, kuri saņem iekšķīgi lietojamus retinoīdus, ir jāinformē par iespējamām garastāvokļa un/vai uzvedības pārmaiņām, un viņiem un viņu ģimenes locekļiem ir jāpievērš tam uzmanība, kā arī šādu simptomu gadījumā pacientam ir jākonsultējas ar ārstu.
- Jānovēro, vai ar iekšķīgi lietojamiem retinoīdiem ārstētiem pacientiem nerodas depresijas pazīmes un simptomi, un vajadzības gadījumā pacientiem jānozīmē attiecīga ārstēšana. Īpaša piesardzība jāievēro, ja pacientam jau ir bijusi depresija.
- Āriģi aplicējamo retinoīdu (adapalēna, alitretinoīna, izotretinoīna, tazarotēna un tretinoīna) sistēmiska absorbcija ir nenozīmīga, un maz ticams, ka šīs zāles varētu izraisīt psihiskus traucējumus.
- Plašāka informācija valstu līmenī būs pieejama vēlāk pēc ieteikumu ieviešanas.

Papildu informācija par zālēm

Retinoīdi ir A vitamīna atvasinājumi, kas pieejami iekšķīgi lietojamās kapsulās vai kā krēmi un gēli aplicēšanai uz ādas. Perorāli lietojamus retinoīdus izmanto, lai ārstētu dažādas smagas aknes formas, smagu roku ekzēmu, kas nereaģē uz ārstēšanu ar kortikosteroīdiem, smagas psoriāzes formas un citas ādas slimības, kā arī noteiktus vēža veidus. Uz ādas aplicējamus retinoīdus lieto dažādu slimību, tostarp, vieglas vai vidēji smagas aknes, ārstēšanai.

Nacionālo procedūru veidā vairākās ES dalībvalstīs ir reģistrēti un šis pārskatīšanas tvērumā ietilpst šādi retinoīdi: acitretīns, adapalēns, alitretinoīns, izotretinoīns, tazarotēns un tretinoīns. Alitretinoīns arī ir reģistrēts centralizētās procedūras veidā ar nosaukumu *Panretin* un ir paredzēts ādas bojājumu ārstēšanai AIDS pacientiem ar Kaposi sarkomu (ādas vēža veidu). Beksarotēns ir reģistrēts centralizētās procedūras veidā ar nosaukumu *Targretin* un ir paredzēts ādas T šūnu limfomas (*CTCL*, reti sastopama limfātisko audu vēža) ārstēšanai.

Vairāk par procedūru

Retinoīdu zāļu pārskatīšanu uzsāka 2016. gada 8. jūlijā pēc Apvienotās Karalistes pieprasījuma saskaņā ar [Direktīvas 2001/83/EK 31. pantu](#).

Vispirms pārskatīšanu veica Farmakovigilances riska novērtēšanas komiteja (*PRAC*), kas ir par cilvēkiem paredzēto zāļu drošuma jautājumu izvērtēšanu atbildīgā komiteja, kura sagatavoja virkni ieteikumu. *PRAC* sagatavotos ieteikumus pārsūtīja Cilvēkiem paredzēto zāļu komitejai (*CHMP*), kas ir atbildīga par cilvēku lietošanai paredzēto zāļu jautājumiem un kas pieņēma aģentūras atzinumu.

CHMP nosūtīja atzinumu Eiropas Komisijai, kas 2018. gada 21. jūnijā izdeva visās Eiropas Savienības valstīs piemērojamu juridiski saistošu lēmumu.