



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

21. kesäkuuta 2018  
EMA/261767/2018

## Päivitetyt raskaudenehkäisyä koskevat toimet retinoidin käytön aikana

Lisätään myös varoitus neuropsykiatristen häiriöiden mahdollisesta riskistä suun kautta otettavien retinoidien osalta

Euroopan lääkevirasto (EMA) on saanut valmiiksi retinoidilääkkeitä koskevan arvioinnin. Virasto vahvistaa, että raskaudenehkäisyyn liittyvien toimien päivittäminen on tarpeen. Lisäksi suun kautta otettavien retinoidien määräystietoihin on lisättävä varoitus neuropsykiatristen häiriöiden (esimerkiksi masennuksen, ahdistuksen ja mielialamuutosten) mahdollisuudesta.

Retinoidien vaikuttavat aineet ovat asitreiini, adapaleeni, alitretinoiini, beksaroteeni, isotretinoiini, tatsaroteeni ja tretinoiini. Niitä otetaan suun kautta tai sivellään iholle voiteina tai geeleinä, joilla hoidetaan monia pääasiassa ihoon vaikuttavia sairauksia, kuten vaikeaa aknea ja psoriaasia. Joitakin retinoideja käytetään myös tiettyjen syövän muotojen hoidossa.

Arviointi vahvisti, että suun kautta otettavat retinoidit voivat aiheuttaa vahinkoa syntymättömälle lapselle eikä niitä saa käyttää raskauden aikana. Lisäksi suun kautta otettavia retinoideja – asitreiiniä, alitretinoiiniä ja isotretinoiiniä – joilla hoidetaan pääasiassa ihosairauksia, on käytettävä uuden raskaudenehkäisyohjelman ehtojen mukaisesti naisilla, jotka voivat saada lapsia.

Myöskään paikallisesti käytettäviä (iholle siveltäviä) retinoideja ei saa käyttää raskauden aikana; myöskään raskautta suunnittelevat naiset saa käyttää niitä.

Lisätietoja on jäljempänä.

Saatavilla olevien tietojen rajoitusten vuoksi ei ollut mahdollista vahvistaa, johtuuko neuropsykiatristen häiriöiden riski retinoidien käytöstä. Koska vaikeista ihosairauksista kärsivät potilaat voivat kuitenkin olla sairauden luonteen vuoksi muita alttiimpia neuropsykiatrisille häiriöille, suun kautta otettavien retinoidien määräystietoja päivitetään lisäämällä niihin varoitus tästä mahdollisesta riskistä. Saatavana olevien tietojen mukaan paikallisesti käytettäviin retinoideihin ei liity neuropsykiatristen sivuvaikutusten riskiä. Sen vuoksi niiden lääkemääräystietoihin ei tarvitse lisätä uusia varoituksia.

Retinoideja koskevan arvioinnin teki Euroopan lääkeviraston lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea (PRAC). Se arvioi saatavilla olevat tiedot sekä julkaistun kirjallisuuden, markkinoille tulon jälkeiset raportit sivuvaikutuksista sekä sidosryhmien kokouksista kootut lisätiedot ja kirjallisesti toimitetut tiedot.



Euroopan lääkeviraston lääkevalmistekomitea (CHMP) on nyt hyväksynyt PRAC:n suositukset ja antanut viraston lopullisen lausunnon. Lääkevalmistekomitean lausunto toimitetaan Euroopan komissiolle, joka tekee asiasta laillisesti sitovan ja koko EU:ssa voimassa olevan päätöksen.

### Tietoa potilaille

- Retinoidilääkkeet, joita käytetään pääasiassa ihosairauksien, kuten vaikean aknen, hoidossa, aiheuttavat vahinkoa syntymättömälle lapselle, jos niitä käytetään raskauden aikana.
- Suun kautta otettavia retinoideja ei saa käyttää raskauden aikana.
- Lisäksi naiset, jotka voivat saada lapsia, eivät saa käyttää suun kautta otettavaa asitreiini-, alitretinoiini- ja isotretinoiini-retinoideja, elleivät he täytä raskaudenehkäisyohjelman ehtoja.
- Asitreiinin, alitretinoiinin ja isotretinoiinin käyttöä koskeva raskaudenehkäisyohjelma sisältää seuraavaa:
  - raskaustestit ennen hoidon aloittamista, hoidon aikana ja hoidon lopettamisen jälkeen
  - vähintään yhden tehokkaan ehkäisykeinoon käyttö hoidon aikana ja sen jälkeen
  - ”hyväksyntälomake”, jolla vahvistetaan, että potilaille on annettu asianmukaiset ohjeet
  - ”potilaskortti”, jossa muistutetaan, ettei lääkettä saa käyttää raskauden aikana, ja jossa on tietoa raskauden testaamisesta ja tehokkaan ehkäisyn tarpeesta.
- Edellä mainitut tiedot lisätään myös pakkausselosteeseen, ja ulkopakkaukseen lisätään laatikkoon sijoitettu varoitus asiasta.
- Paikallisesti (iholla) käytettävien retinoidien vahingollisuus syntymättömälle lapselle on vähemmän todennäköinen. Varotoimena myöskään paikallisesti käytettäviä (iholle siveltäviä) retinoideja ei kuitenkaan saa käyttää raskauden aikana, eivätkä raskautta suunnittelevat naiset saa käyttää niitä liioin.
- Suun kautta otettaviin retinoideihin voi liittyä masennuksen ja ahdistuksen kaltaisten häiriöiden mahdollinen riski. Suun kautta otettavien retinoidien pakkausselosteeseen lisätään tätä koskevia varoituksia sekä tiedot merkeistä ja oireista, joita potilaiden ja heidän perheidensä tulee seurata (kuten mielialan tai käyttäytymisen muutokset).
- Jos potilaalla on kysyttävää, hänen tulee ottaa yhteyttä lääkäriin tai apteekin henkilökuntaan.

### Tietoa terveydenhuollon ammattilaisille

Retinoidilääkkeiden teratogeenisuudesta ja niihin liittyvistä neuropsykiatrisista häiriöistä on saatavilla olevien tietojen arvioinnissa todettu, että on tarpeen tehostaa suosituksia raskauden ehkäisystä ja tiedottaa mahdollisista neuropsykiatrisista riskeistä.

- Suun kautta otettavat retinoidit (asitreiini, alitretinoiini, beksaroteeni, isotretinoiini ja tretinoiini) ovat erittäin teratogeenisiä, eikä niitä saa käyttää raskauden aikana.
- Kaikkien naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä asitreiinia, alitretinoiinia ja isotretinoiinia raskaudenehkäisyohjelman ehtojen mukaisesti. Ehdot ovat seuraavat:
  - jokaisen naisen raskaaksi tulemisen mahdollisuuden arviointi
  - raskaustestit ennen hoidon aloittamista, hoidon aikana ja sen jälkeen

- vähintään yhden tehokkaan ehkäisykeinoon käyttö hoidon aikana ja sen jälkeen
- potilaille ja lääkemääräyksen antajalle tarkoitettu ”riskinhyväksyntälomake”, joka on käytävä läpi ja jota seuraa vahvistaminen asianmukaisten ohjeiden antamisesta ja ymmärtämisestä.
- Beksaroteenin ja suun kautta otettavan tretinoiinin osalta katsotaan, ettei raskaudenehkäisyohjelman noudattaminen ole välttämätöntä, kun otetaan huomioon kohdepotilasryhmä ja onkologinen käyttöaihe, joka edellyttää erikoislääkärin hoitoa sairaalaolosuhteissa.
- Lääkäreille toimitetaan päivitettyä perehdytysmateriaalia, joka on tarkoitettu ohjaamaan keskustelua suun kautta otettavien retinoidien riskeistä, ennen asitretiinin, alitretiinin ja isotretiinin määräämistä naisille, jotka voivat saada lapsia.
- Paikallisesti käytettävien retinoidien (adapaleeni, alitretiini, isotretiini, tatsaroteeni ja tretinoini) osalta saatavilla olevat tiedot osoittavat, että systeeminen imeytyminen paikallisen annon jälkeen on hyvin vähäistä ja että nämä valmisteet eivät todennäköisesti aiheuta vahinkoa sikiölle. Varoituksena paikallisesti käytettävien retinoidien käyttö on kuitenkin vasta-aiheista, jos nainen on raskaana tai suunnittelee raskautta.
- Suun kautta otettavia retinoideja käyttäviltä potilailta on ilmoitettu harvakseltaan masennustapauksista, masennuksen pahentamasta ahdistuneisuudesta ja mielialan muutoksista. Julkaistusta kirjallisuudesta ja yksittäisistä tapauselosteista saatava näyttö on ristiriitaista, ja useissa julkaistuissa tutkimuksissa on monia rajoituksia. Tämän perusteella ei ole ollut mahdollista tunnistaa selvää kasvua neuropsykiatristen häiriöiden riskissä henkilöillä, jotka käyttävät suun kautta otettavia retinoideja verrattuna niihin, jotka eivät käytä niitä.
- Koska vaikeat ihosairaudet kuitenkin jo itsessään lisäävät psykiatristen häiriöiden riskiä, varoitus tästä mahdollisesta riskistä lisätään suun kautta otettavien retinoidien valmistetietoihin.
- Suun kautta otettavia retinoideja käyttäville potilaille on kerrottava, että heillä voi ilmetä mielialan ja/tai käyttäytymisen muutoksia ja että heidän ja heidän perheidensä on oltava valppaina ja kerrottava lääkärille, jos niitä ilmaantuu.
- Suun kautta otettavia retinoideja käyttäviä potilaita on seurattava masennuksen merkkien ja oireiden varalta ja heille on järjestettävä asianmukaista hoitoa tarvittaessa. Erityistä huolta on kannettava potilaista, joilla on ollut masennusta aiemmin.
- Paikallisesti käytettävien retinoidien (adapaleeni, alitretiini, isotretiini, tatsaroteeni ja tretinoini) systeeminen imeytyminen on vähäistä, eivätkä ne todennäköisesti aiheuta psykiatrisia häiriöitä.
- Kansallisella tasolla saataville tulee lisätietoja heti, kun suositukset on toteutettu.

---

## Lisätietoa lääkevalmisteesta

Retinoidit ovat A-vitamiinin johdannaisia. Niitä on saatavana suun kautta otettavina kapseleina tai iholle siveltävinä voiteina ja geeleinä. Suun kautta otettavilla retinoideilla hoidetaan vaikean aknen eri muotoja, vaikeaa käsi-ihottumaa, johon kortikosteroidit eivät tehoa, psoriaasin vaikeita muotoja sekä muita ihosairauksia ja tiettyntyyppisiä syöpiä. Iholle siveltävillä retinoideilla hoidetaan erilaisia ihosairauksia, kuten lievää tai keskivaikeaa aknea.

Seuraavat retinoidit on hyväksytty kansallisesti useissa EU:n jäsenvaltioissa, ja ne sisältyvät tähän arviointiin: asitreiini, adapaleeni, alitretinoiini, isotretinoiini, tatsaroteeni ja tretinoiini. Alitretinoiini on hyväksytty myös keskitetysti Panretin-nimisenä valmisteena Kaposin sarkoomaa (erästä ihosyövän tyyppiä) sairastavien aids-potilaiden ihomuutosten hoitoon. Beksaroteeni on hyväksytty keskitetysti Targretin-nimisenä valmisteena ihon T-solulyymfooman (harvinainen imukudossyöpä) hoitoon.

### **Lisätietoa menettelystä**

Retinoideja sisältävien lääkevalmisteiden arviointi aloitettiin 8. heinäkuuta 2016 Yhdistyneen kuningaskunnan pyynnöstä [direktiivin 2001/83/EY 31 artiklan nojalla](#).

Ensimmäisen arvioinnin teki lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea (PRAC), joka vastaa ihmisille tarkoitettujen lääkkeiden turvallisuuden arvioinnista. PRAC antoi asiasta joukon suosituksia. PRAC:n suositukset toimitettiin lääkevalmistekomitealle (CHMP), joka vastaa ihmisten käyttöön tarkoitettuja lääkkeitä koskevista kysymyksistä, ja komitea antoi viraston lausunnon.

Lääkevalmistekomitean lausunto toimitettiin Euroopan komissiolle, joka teki asiasta laillisesti sitovan ja kaikkialla EU:ssa voimassa olevan päätöksen 21.6.2018.