

Παράρτημα II

Επιστημονικά πορίσματα

Επιστημονικά πορίσματα

Στις 7 Ιουλίου 2016, το Ηνωμένο Βασίλειο κίνησε διαδικασία παραπομπής δυνάμει του άρθρου 31 της οδηγίας 2001/83/EK, βάσει των δεδομένων φαρμακοεπαγρύπνησης, και ζήτησε από την Επιτροπή Φαρμακοεπαγρύπνησης – Αξιολόγησης Κινδύνου (PRAC) να επανεξετάσει τα συνήθη μέτρα ελαχιστοποίησης του κινδύνου που ισχύουν για τα από του στόματος και τοπικά ρετινοειδή, προκειμένου να διασφαλιστεί ότι τα διαθέσιμα δεδομένα και οι κίνδυνοι που σχετίζονται με τερατογόνες επιδράσεις και νευροψυχιατρικές διαταραχές αναλύονται με ακρίβεια και συνέπεια στις πληροφορίες προϊόντος, κατά περίπτωση, και τεκμηριώνονται βάσει δεδομένων. Επιπλέον, ζητήθηκε από την PRAC να επανεξετάσει όλα τα επιπρόσθετα μέτρα ελαχιστοποίησης του κινδύνου, προκειμένου να διασφαλιστεί ότι είναι τα καταλληλότερα όσον αφορά την παροχή πληροφοριών και την αποτελεσματική διαχείριση του κινδύνου που υπόκειται σε κατάλληλη παρακολούθηση. Ζητήθηκε από την PRAC να αξιολογήσει τον αντίκτυπο των παραπάνω ανησυχιών στη σχέση οφέλους-κινδύνου των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν ρετινοειδή και να εκδώσει σύσταση σχετικά με το αν τα προϊόντα θα πρέπει να διατηρηθούν, να τροποποιηθούν, να ανασταλούν ή να ανακληθούν.

Μετά την επανεξέταση όλων των διαθέσιμων δεδομένων για την αντιμετώπιση των ανησυχιών που συζητήθηκαν, στις 8 Φεβρουαρίου 2018, η PRAC εξέδωσε σύσταση, η οποία στη συνέχεια εξετάστηκε από την Επιτροπή Φαρμάκων για Ανθρώπινη Χρήση (CHMP), σύμφωνα με το άρθρο 107ια της οδηγίας 2001/83/EK.

Γενική περίληψη της επιστημονικής αξιολόγησης από την PRAC

Η PRAC επανεξέτασε όλα τα διαθέσιμα δεδομένα από τις προκλινικές μελέτες, τα δεδομένα φαρμακοεπαγρύπνησης, τη δημοσιευμένη βιβλιογραφία και τις αυθόρμητες αναφορές σχετικά με τους κινδύνους που σχετίζονται με τερατογόνες επιδράσεις και νευροψυχιατρικές διαταραχές που προκαλούν τα από του στόματος και τοπικά ρετινοειδή. Επιπλέον, οι απόψεις των ασθενών και των επαγγελματιών υγείας αναφορικά με την κοινοποίηση, τη γνώση και την κατανόηση των κινδύνων που ενέχει η χρήση των ρετινοειδών κατά τη διάρκεια της κύησης και σε γυναίκες με δυνατότητα τεκνοποίησης ελήφθησαν υπόψη στη σύσταση μαζί με τις απόψεις τους σχετικά με τις επιλογές βελτίωσης της γνωστοποίησης των κινδύνων.

Η επανεξέταση επιβεβαίωσε τους ήδη γνωστούς κινδύνους τερατογένεσης που συνδέονται με την από του στόματος χρήση ρετινοειδών στις έγκυες. Τα δεδομένα υποδηλώνουν ότι ο κίνδυνος ανεπιθύμητης έκβασης της εγκυμοσύνης συνδέεται περισσότερο με τα από του στόματος ρετινοειδή παρά με τα τοπικά ρετινοειδή. Τα δεδομένα τοξικότητας στην αναπαραγωγή των ζώων για τα από του στόματος ρετινοειδή καταδεικνύουν μια τυπική εικόνα εμβρυοπάθειας από ρετινοειδή. Τα δεδομένα για τον άνθρωπο σχετικά με συγγενείς διαμαρτίες μετά την έκθεση σε από του στόματος ρετινοειδή καταδεικνύουν σημαντικό κίνδυνο εμβρυοπάθειας από ρετινοειδή (έως και στο 30 % των εμβρύων που εκτέθηκαν). Επιπλέον, είναι γνωστό ότι περίπου στο ένα τρίτο των εγκύων ασθενών που εκτίθενται σε από του στόματος ρετινοειδή κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης θα προκύψει αυτόματη αποβολή του εμβρύου. Η εγκυμοσύνη αποτελεί απόλυτη αντένδειξη για όλα τα από του στόματος ρετινοειδή στην ΕΕ.

Η PRAC επεσήμανε ότι παρά την εισαγωγή μέτρων πρόληψης της εγκυμοσύνης, όπως τα προγράμματα πρόληψης της εγκυμοσύνης (ΠΠΕ), περιστατικά κύησης κατά τη διάρκεια της θεραπείας με από του στόματος ρετινοειδή εξακολουθούν να αναφέρονται στην ΕΕ.

Η συμμόρφωση με τα ΠΠΕ είναι καίριας σημασίας για τη θετική σχέση οφέλους-κινδύνου αυτών των προϊόντων. Ως εκ τούτου, η επάρκεια των μέτρων πρόληψης της εγκυμοσύνης, όπως τα ΠΠΕ, για τα από του στόματος ρετινοειδή ακιτρετίνη, αλιτρετινοΐνη και ισοτρετινοΐνη επανεξετάστηκε προκειμένου να διασφαλιστεί ότι το διαθέσιμο υλικό προάγει αποτελεσματικά την αντισύλληψη, τον τακτικό έλεγχο για κύηση και την από κοινού ευθύνη ασθενών, ιατρών και φαρμακοποιών όσον αφορά την τήρηση των συστάσεων, και προκειμένου να διασφαλιστεί ότι η κοινοποίηση των μέτρων γίνεται με τρόπο συνεπή και

αποτελεσματικό για όλα τα προϊόντα. Επιπλέον, οι κάτοχοι της άδειας κυκλοφορίας υποχρεώθηκαν να διενεργήσουν ειδικές μελέτες για τον προσδιορισμό της αποτελεσματικότητας των συμφωνημένων αλλαγών στα ΠΠΕ στο πλαίσιο των αποτελεσμάτων της διαδικασίας παραπομπής.

Υπό αυτό το πρίσμα, η PRAC εισηγήθηκε την τροποποίηση των πληροφοριών προϊόντος, συμπεριλαμβανομένης της εναρμόνισης των προειδοποιήσεων και των προφυλάξεων που αφορούν τη χρήση των από του στόματος ρετινοειδών ακιτρετίνη, αλιτρετινοΐνη και ισοτρετινοΐνη, προκειμένου να αποτυπώνεται ο κίνδυνος τερατογενέσεων που συνδέεται με τη χρήση τους και να καθίσταται δυνατή η γνωστοποίηση των κινδύνων απευθείας στους επαγγελματίες υγείας. Επίσης, η PRAC εισηγήθηκε την πραγματοποίηση αλλαγών στο εκπαιδευτικό υλικό που αφορά τα από του στόματος ρετινοειδή (ακιτρετίνη, αλιτρετινοΐνη και ισοτρετινοΐνη) για να διασφαλιστεί η ενημέρωση των επαγγελματιών υγείας και των ασθενών σχετικά με τους κινδύνους που συνδέονται με τα από του στόματος ρετινοειδή (ακιτρετίνη, αλιτρετινοΐνη και ισοτρετινοΐνη) σε έγκυες και σε γυναίκες με δυνατότητα τεκνοποίησης καθώς και σχετικά με τα μέτρα που είναι απαραίτητα για την ελαχιστοποίηση του κινδύνου. Τα εν λόγω μέτρα περιλαμβάνουν την κάρτα υπενθύμισης ασθενούς, τη λίστα ελέγχου/το έντυπο επιβεβαίωσης του ιατρού και τη λίστα ελέγχου του φαρμακοποιού και διασφαλίζουν ότι οι συνταγογραφούντες και οι ασθενείς κατανοούν και γνωρίζουν τους κινδύνους. Η PRAC εισηγήθηκε επίσης τη διανομή του εκπαιδευτικού υλικού μέσω ηλεκτρονικών καναλιών, όπως οι κωδικοί QR, και ιστοτόπων προκειμένου να αξιοποιηθεί καλύτερα η υπάρχουσα τεχνολογία λαμβάνοντας υπόψη τον πληθυσμό ασθενών νεαρής ηλικίας που χρησιμοποιεί αυτά τα προϊόντα.

Η PRAC αναγνώρισε ότι η υλοποίηση των ακόλουθων στοιχείων των ΠΠΕ πρέπει να εξεταστεί και να συμφωνηθεί σε εθνικό επίπεδο, λόγω των διαφορετικών συστημάτων υγείας στην ΕΕ:

- η υλοποίηση του κανόνα εγκυρότητας της συνταγής για 7 ημέρες, προκειμένου να μην υπάρξει αντίκτυπος στην ισχύουσα εθνική νομοθεσία που προβλέπει περίοδο εγκυρότητας 7 ημερών,
- η υπογραφή της λίστας ελέγχου/του εντύπου επιβεβαίωσης του ιατρού από τον ασθενή,
- η διανομή της κάρτας υπενθύμισης ασθενούς,
- η λίστα ελέγχου του φαρμακοποιού,
- η συμπερίληψη πίνακα επίσκεψης στον ιατρό στην κάρτα υπενθύμισης ασθενούς,
- η επιλογή εικονογράμματος/συμβόλου που θα συνοδεύει τη διατύπωση της προειδοποίησης εντός του πλαισίου και θα συμπεριλαμβάνεται στην οπτική υπόμνηση της εξωτερικής συσκευασίας με σκοπό να προειδοποιούνται οι ασθενείς για τη βλάβη στο έμβρυο και για την ανάγκη αποτελεσματικής αντισύλληψης κατά τη χρήση του φαρμακευτικού προϊόντος.

Η PRAC έκρινε ότι δεδομένων των ογκολογικών ενδείξεων της από του στόματος τρετινοΐνης και του από του στόματος βηξαροτενίου, η περαιτέρω βελτίωση των μέτρων ελαχιστοποίησης του κινδύνου τερατογόνων επιδράσεων για αυτά τα προϊόντα, όπως η ενίσχυση των πληροφοριών προϊόντος, και η λήψη επιπρόσθετων μέτρων ελαχιστοποίησης του κινδύνου δεν θα προσδώσουν όφελος με βάση τη διαχείριση από ειδικευμένους ιατρούς, τον πληθυσμό που βρίσκεται σε κίνδυνο και τη φύση της ασθένειας.

Η PRAC επεσήμανε ότι η συστηματική έκθεση είναι αμελητέα μετά την τοπική εφαρμογή των ρετινοειδών και δεν φαίνεται να επηρεάζεται σε κλινικά σημαντικό βαθμό από τη βαρύτητα ή την έκταση της δερματικής νόσου. Δεν υπάρχουν επίσης μελέτες εξέτασης των επιδράσεων της εγκυμοσύνης στη συστηματική απορρόφηση των τοπικών ρετινοειδών στον άνθρωπο. Ωστόσο, υπήρξε ομοφωνία ως προς το γεγονός ότι αρκετοί άλλοι παράγοντες μπορούν να συμβάλουν σε αυξημένη συστηματική έκθεση και, ως εκ τούτου, δεν μπορεί να αποκλειστεί ο κίνδυνος.

Δεδομένου ότι οι άνθρωποι είναι το πιο ευαίσθητο είδος όσον αφορά την τοξικότητα από τα ρετινοειδή και λαμβάνοντας υπόψη τους περιορισμούς των διαθέσιμων δεδομένων όσον αφορά την κατανόηση της συστηματικής απορρόφησης καθώς και των πιθανών κινδύνων, η PRAC κρίνει κατάλληλη την υιοθέτηση μιας ιδιαίτερα προφυλακτικής προσέγγισης. Οι ενδείξεις για τα τοπικά ρετινοειδή δεν είναι απειλητικές για τη ζωή και δεν υπάρχει απόλυτη κλινική ανάγκη θεραπείας κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, η οποία θα πρέπει να αποκλείεται πριν από τη συνταγογράφηση. Κατά συνέπεια, η PRAC καταλήγει στο συμπέρασμα ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου των τοπικών ρετινοειδών στην εγκυμοσύνη δεν είναι θετική και, ως εκ τούτου, εισηγείται ότι η χρήση των τοπικών ρετινοειδών θα πρέπει να αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και σε γυναίκες που σχεδιάζουν να μείνουν έγκυες.

Η PRAC αναγνωρίζει ότι τα διαθέσιμα δεδομένα σε σχέση με τα από του στόματος ρετινοειδή και την εμφάνιση νευροψυχιατρικών διαταραχών ενέχουν έναν αριθμό σημαντικών περιορισμών που αποκλείουν την τεκμηρίωση σαφούς αιτιώδους συνάφειας. Παρόλα αυτά, η PRAC θεωρεί πολύ σημαντικά τα δεδομένα των ασθενών που παρουσιάστηκαν σε σειρές περιστατικών, τις αυθόρμητες αναφορές περιστατικών και τις εμπειρίες μεμονωμένων ασθενών. Αν και ο υποκείμενος κίνδυνος ψυχιατρικών διαταραχών στους πληθυσμούς των ασθενών μπορεί να είναι σημαντικός, ενδείκνυται η προειδοποίηση των ασθενών που λαμβάνουν από του στόματος ρετινοειδή σχετικά με τον πιθανό κίνδυνο ψυχιατρικών αντιδράσεων και τα σημεία και συμπτώματα τα οποία πρέπει να προσέξουν. Ως εκ τούτου, η PRAC συμφωνεί ότι όλα τα από του στόματος ρετινοειδή θα πρέπει να περιέχουν μια προειδοποίηση σχετικά με τον πιθανό κίνδυνο νευροψυχιατρικών διαταραχών σύμφωνα με ορισμένες βασικές αρχές. Τα δεδομένα υποστηρίζουν ότι για την ισοτρετινοΐνη και την αλιτρετινοΐνη οι πληροφορίες των παραγράφων 4.4 και 4.8 της ΠΧΠ θα πρέπει να συνάδουν με το αποτέλεσμα που συμφωνήθηκε στη διαδικασία παραπομπής, η οποία έλαβε χώρα το 2003, δυνάμει του άρθρου 30 για την ισοτρετινοΐνη.

Η PRAC επεσήμανε επίσης τα εξαιρετικά περιορισμένα δεδομένα που σχετίζονται με νευροψυχιατρικές αντιδράσεις μετά την τοπική χορήγηση ρετινοειδών. Δεδομένου αυτού και της αμελητέας συστηματικής έκθεσης μετά από τοπική χορήγηση, δεν θεωρείται απαραίτητη η ανάληψη περαιτέρω δραστηριοτήτων ελαχιστοποίησης του κινδύνου.

Σε γενικές γραμμές, η PRAC καταλήγει στο συμπέρασμα ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν ρετινοειδή παραμένει θετική, αλλά οι άδειες κυκλοφορίας θα πρέπει να τροποποιηθούν για τα από του στόματος και τα τοπικά ρετινοειδή προκειμένου να διασφαλιστεί ότι οι κίνδυνοι που σχετίζονται με τερατογόνες επιδράσεις και νευροψυχιατρικές διαταραχές αναλύονται με ακρίβεια και συνέπεια, κατά περίπτωση.

Λόγοι για τη διατύπωση σύστασης από την PRAC

Εκτιμώντας ότι,

- Η Επιτροπή Φαρμακοεπαγρύπνησης – Αξιολόγησης Κινδύνου (PRAC) έλαβε υπόψη τη διαδικασία δυνάμει του άρθρου 31 της οδηγίας 2001/83/EK για τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν ρετινοειδή.
- Η PRAC έλαβε υπόψη το σύνολο των δεδομένων που υποβλήθηκαν, συμπεριλαμβανομένων των απαντήσεων από τους κατόχους της άδειας κυκλοφορίας, όσον αφορά τη συνέπεια και την αποτελεσματικότητα των υφιστάμενων συνηθισμένων και επιπρόσθετων μέτρων ελαχιστοποίησης του κινδύνου για τα από του στόματος και τα τοπικά χορηγούμενα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν ρετινοειδή σε σχέση με τερατογόνες επιδράσεις και νευροψυχιατρικές διαταραχές. Επίσης, η PRAC έλαβε υπόψη τις απόψεις των ασθενών και των επαγγελματιών υγείας σε σχέση με τον βαθμό κατανόησης που επιδεικνύουν και τις γνώσεις τους για τον κίνδυνο τερατογενέσεων που συνδέεται με τη χρήση φαρμάκων που περιέχουν ρετινοειδή.

- Αναφορικά με τον κίνδυνο τερατογενέσεων, η PRAC επιβεβαίωσε ότι όλα τα από του στόματος ρετινοειδή (ακιτρετίνη, αλιτρετινοΐνη, βηξαροτένιο, ισοτρετινοΐνη και τρετινοΐνη) έχουν ιδιαίτερα τερατογόνο δράση και, ως εκ τούτου, πρέπει να εξακολουθήσουν να αντενδείκνυνται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και σε γυναίκες με δυνατότητα τεκνοποίησης, εκτός αν χρησιμοποιείται αποτελεσματική αντισύλληψη. Με βάση τις ενδείξεις και τους πληθυσμούς των ασθενών που χρησιμοποιούν ακιτρετίνη, αλιτρετινοΐνη και ισοτρετινοΐνη, θεωρήθηκε ότι οποιαδήποτε χρήση των εν λόγω από του στόματος ρετινοειδών σε γυναίκες ασθενείς που ενδέχεται να μείνουν έγκυες πρέπει να συνάδει με τις προϋποθέσεις ενός προγράμματος πρόληψης της εγκυμοσύνης (ΠΠΕ). Για την τρετινοΐνη και το βηξαροτένιο, θεωρήθηκε ότι με βάση τις ογκολογικές ενδείξεις, τη διαχείριση από ειδικευμένους ιατρούς σε νοσοκομειακό περιβάλλον και τον πληθυσμό που βρίσκεται σε κίνδυνο, αυτό το υφιστάμενο μέτρο ελαχιστοποίησης του κινδύνου ήταν κατάλληλο και ανάλογο του κινδύνου.
- Η PRAC κατέληξε, επίσης, στο συμπέρασμα ότι υπήρχε ανάγκη περαιτέρω εναρμόνισης και βελτίωσης των μέτρων στο ΠΠΕ, συμπεριλαμβανομένου του σχετικού εκπαιδευτικού υλικού για τα από του στόματος ρετινοειδή ακιτρετίνη, αλιτρετινοΐνη και ισοτρετινοΐνη, προκειμένου να διασφαλιστεί ότι αποτελούν τη βέλτιστη επιλογή για την υποστήριξη των συζητήσεων μεταξύ των ασθενών και των επαγγελματιών υγείας σχετικά με τους κινδύνους και τα σχετικά μέτρα ελαχιστοποίησης των κινδύνων.
- Η PRAC έκρινε περαιτέρω ότι για τα από του στόματος ρετινοειδή ακιτρετίνη, αλιτρετινοΐνη και ισοτρετινοΐνη θα πρέπει να διενεργηθεί μια μελέτη για τη χρήση του φαρμάκου μαζί με μια συμπληρωματική έρευνα με σκοπό την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας των προτεινόμενων επικαιροποιημένων μέτρων ελαχιστοποίησης του κινδύνου.
- Η αποστολή άμεσης ανακοίνωσης προς τους επαγγελματίες του τομέα της υγείας (DHPC) θεωρήθηκε επίσης κατάλληλη για όλα τα από του στόματος και τοπικά ρετινοειδή.
- Όσον αφορά τον κίνδυνο τερατογενέσεων από τα τοπικά ρετινοειδή (αδαπαλένη, αλιτρετινοΐνη, ισοτρετινοΐνη, τρετινοΐνη και ταζαροτένη), η PRAC κατέληξε στο συμπέρασμα ότι τα διαθέσιμα δεδομένα καταδεικνύουν ότι μετά την τοπική εφαρμογή, η συστηματική έκθεση αναμένεται να είναι αμελητέα και είναι απίθανο να προκληθούν ανεπιθύμητες εκβάσεις για το έμβρυο. Ωστόσο, με δεδομένο ότι οι άνθρωποι είναι το πιο ευαίσθητο είδος στην εμβρυοπάθεια από ρετινοειδή και ότι αρκετοί άλλοι παράγοντες μπορούν να συμβάλουν σε αυξημένη συστηματική έκθεση, όπως η υπερβολική χρήση και η βλάβη του δερματικού φραγμού, η PRAC συμφώνησε ότι ο κίνδυνος τερατογενέσεων δεν μπορεί να αποκλειστεί πλήρως. Ως εκ τούτου, η PRAC εισηγήθηκε ότι η χρήση των τοπικών ρετινοειδών θα πρέπει να αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και σε γυναίκες που σχεδιάζουν να μείνουν έγκυες δεδομένης της μη απειλητικής για τη ζωή φύσεως των ενδείξεων.
- Όσον αφορά τις νευροψυχιατρικές διαταραχές, η PRAC επεσήμανε τους περιορισμούς των διαθέσιμων δεδομένων και έκρινε ότι δεν μπορεί να τεκμηριωθεί μια σαφής αιτιώδης συνάφεια με τα από του στόματος ρετινοειδή. Ωστόσο, λαμβάνοντας υπόψη τον πληθυσμό-στόχο των ασθενών, η PRAC αναγνώρισε τον πιθανό υποκείμενο κίνδυνο ψυχιατρικών διαταραχών και, ως εκ τούτου, εισηγήθηκε ορισμένες αλλαγές στις πληροφορίες προϊόντος, όπως προειδοποιήσεις και προφυλάξεις, ούτως ώστε να αποτυπώνεται κατάλληλα το τρέχον επίπεδο των διαθέσιμων στοιχείων.
- Επίσης, η PRAC επεσήμανε τα εξαιρετικά περιορισμένα δεδομένα που σχετίζονται με νευροψυχιατρικές αντιδράσεις μετά την τοπική χορήγηση ρετινοειδών. Δεδομένου αυτού και της αμελητέας συστηματικής έκθεσης μετά από τοπική χορήγηση, η PRAC έκρινε ότι δεν θεωρείται απαραίτητη η ανάληψη περαιτέρω δραστηριοτήτων ελαχιστοποίησης του κινδύνου.

Με βάση τα παραπάνω, η PRAC κρίνει ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν ρετινοειδή παραμένει θετική, υπό την προϋπόθεση της συμπερίληψης των συμφωνημένων τροποποιήσεων στις πληροφορίες προϊόντος, στο σχέδιο διαχείρισης του κινδύνου, στις προϋποθέσεις των αδειών κυκλοφορίας και στη σχετική κοινοποίηση.

Η PRAC, κατά συνέπεια, εισηγείται την τροποποίηση των όρων των αδειών κυκλοφορίας για τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν ρετινοειδή.

Γνώμη της CHMP

Αφού εξέτασε τη σύσταση της PRAC, η CHMP συμφωνεί με τα γενικά πορίσματα της PRAC και τους λόγους διατύπωσης της σύστασης.

Η CHMP διευκρίνισε ότι το σχέδιο επικοινωνίας θα πρέπει να τροποποιηθεί προκειμένου να περιλαμβάνει τη διατύπωση: «επαγγελματίες υγείας που ενδέχεται να εμπλέκονται στη διαχείριση ασθενών που λαμβάνουν θεραπεία με ρετινοειδή».

Γενικό πόρισμα

Η CHMP, κατά συνέπεια, κρίνει ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν ρετινοειδή παραμένει θετική, υπό την προϋπόθεση της συμπερίληψης των συμφωνημένων τροποποιήσεων στις πληροφορίες προϊόντος, στο σχέδιο διαχείρισης του κινδύνου, στις προϋποθέσεις των αδειών κυκλοφορίας και στη σχετική κοινοποίηση.

Συνεπώς, η CHMP εισηγείται την τροποποίηση των όρων των αδειών κυκλοφορίας για τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν ρετινοειδή.