

## **II lisa**

### **Teaduslikud järeldused**

## **Teaduslikud järeldused**

7. juulil 2016 algatas Ühendkuningriigi ravimiohutuse järelevalve andmete alusel direktiivi 2001/83/EÜ artikli 31 kohase esildismenetluse ja palus ravimiohutuse riskihindamise komiteel läbi vaadata suukaudsete ja paiksete retinoidide jaoks kehtestatud tavapärased riskivähendusmeetmed, et tagada teratogeensete toimete ja neuropsühhiaatriliste häiretega seotud olemasolevate andmete ja riskide nõuetekohane ja järjepidev kajastamine ravimiteabes, kui see on asjakohane ja andmete alusel põhjendatud. Peale selle paluti ravimiohutuse riskihindamise komiteel läbi vaadata kõik täiendavad riskivähendusmeetmed, et olla kindel, et need tagavad teabe optimaalse esitamise ja tõhusa riskijuhtimise, mida nõuetekohaselt jälgitakse. Ravimiohutuse riskihindamise komiteel paluti hinnata eelkirjeldatud probleemide mõju retinoidide sisaldavate ravimite kasulikkuse ja riski suhtele ning soovitada, kas asjakohased müügiload tuleb säilitada, muuta, peatada või tühistada.

Olles nende küsimuste käsitlemiseks läbi vaadanud kõik kättesaadavad andmed, võttis ravimiohutuse riskihindamise komitee 8. veebruaril 2018 vastu soovitus, mida inimravimite komitee arutas direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107k alusel.

## **Ravimiohutuse riskihindamise komitee teadusliku hindamise üldkokkuvõte**

Ravimiohutuse riskihindamise komitee vaatas läbi kõik prekliinilistest uuringutest, ravimiohutuse järelevalvest, kirjandusväljaannetest ja spontaansetest teadetest pärit kättesaadavad andmed seoses suukaudsete ja paiksete retinoidide teratogeensete toimete ja neuropsühhiaatriliste häirete riskiga. Lisaks võeti soovitus koostamisel arvesse patsientide ja tervishoiutöötajate arvamusi retinoidide rasedatele ja rasedumisvõimelistele naistele avalduvatest riskidest teavitamise, teadlikkuse ja arusaamise kohta, samuti selle kohta, kuidas riskide teavitamist parandada.

Läbivaatamine kinnitab juba teadaolevaid teratogeenseid riske, mida seostatakse suukaudsete retinoidide kasutamisega rasedatel. Andmete kohaselt seostatakse ebasoodsa lõpptulemusega raseduse riski rohkem suukaudsete kui paiksete retinoididega. Suukaudsete retinoidide reproduktiivtoksilisuse loomkatsetes on kindlaks tehtud retinoididele iseloomulike embrüo või loote väärarendite riski muster. Ka inimandmed kaasasündinud väärarendite tekke kohta pärast suukaudsete retinoidide kasutamist näitavad retinoididele iseloomulike embrüo ja loote väärarendite olulist riski (kuni 30% retinoidiga kokkupuutunud loodetest); lisaks on teada, et ligikaudu kolmandikul patsientidest, kes kasutavad raseduse ajal suukaudseid retinoidide, tekib iseeneslik abort. Kõikide Euroopa Liidus turustatavate suukaudsete retinoidide kasutamisel on rasedus absoluutselt vastunäidustatud.

Ravimiohutuse riskihindamise komitee nentis, et vaatamata raseduse vältimise meetmete kehtestamisele, sealhulgas raseduse ennetusprogrammid, teatatakse ELis endiselt patsientidest, kes on suukaudsete retinoidide kasutamise ajal rasedunud.

Raseduse ennetusprogrammi järgimine on äärmiselt tähtis nende ravimite positiivse kasulikkuse ja riski suhte säilitamiseks. Seetõttu vaadati läbi suukaudsete retinoidide atsitreiini, alitretinoiini ja isotretinoiini raseduse vältimise meetmete, sealhulgas raseduse ennetusprogrammide asjakohasus, veendumaks, et olemasolevad teabematerjalid sisaldavad tõhusat teavet vajaduse kohta kasutada rasedumisvastaseid vahendeid, teha korrapäraselt rasedusuuringuid ja tagada patsientide, arstide ja apteekrite ühine vastutus soovitus järgimisel ning et see teave on järjepidevalt ja tõhusalt esitatud kõikide ravimite määramisel. Peale selle tehti esildismenetluse tulemusena müügiloo hoidjale ülesandeks korraldada konkreetsed uuringud raseduse ennetusprogrammi kokkulepitud muudatuste tõhususe hindamiseks.

Seda silmas pidades soovitas ravimiohutuse riskihindamise komitee muuta ravimiteavet, sealhulgas ühtlustada suukaudsete retinoidide atsitreiini, alitretinoiini ja isotretinoiini hoiatusi ja ettevaatusabinõusid, kajastades nende ravimite kasutamisega seotud teratogeenset riski. Samuti soovitas komitee teavitada tervishoiutöötajaid ohutuselase teabekirjaga. Lisaks soovitas ravimiohutuse riskihindamise komitee muuta suukaudsete retinoidide (atsitreiin, alitretinoiin ja isotretinoiin)

teabematerjale, et tagada tervishoiustöötajate ja patsientide teavitamine suukaudsete retinoididega (atsitretiin, alitretinoiin ja isotretinoiin) seotud riskidest rasedatel ja rasestumisvõimelistel naistel ja vajalikest riskivähendusmeetmetest. Nende teabematerjalide hulka kuuluvad patsiendi meelespea, arsti kontrollnimekiri/nõusolekuvorm ja apteekri kontrollnimekiri, mille eesmärk on tagada, et ravimi määrajad ja patsiendid mõistavad ja teavad riske. Samuti soovitas ravimiohutuse riskihindamise komitee levitada teabematerjale elektrooniliste kanalite kaudu, näiteks QR-koodid ja veebilehed, kasutades paremini ära nüüdisaja tehnoloogiat, sest neid ravimeid tarvitavad paljud noored patsiendid.

Ravimiohutuse riskihindamise komitee võttis teadmiseks, et järgmiste raseduse vältimise programmi elementide rakendamist tuleb arutada ja see kokku leppida liikmesriigi tasandil, võttes arvesse vastava ELi liikmesriigi tervishoiusüsteemi iseärasusi:

- nõue, et retsept kehtib 7 päeva, sest liikmesriigi kehtivad õigusaktid võivad seda nõuet juba sisaldada;
- patsiendi allkiri arsti kontrollnimekirjal/nõusolekuvormil;
- patsiendi meelespea levitamine;
- apteekri kontrollnimekiri;
- visiititabeli lisamine patsiendi meelespeasse;
- võimalus lisada kastiga ümbritsetud hoiatuslausete juurde ja ravimi välispakendi visuaalsele meelespeale piktogramm/sümbol, et hoiatada patsiente ohtudest sündimata lapsele ja teavitada neid vajadusest kasutada ravimi võtmise ajal tõhusaid rasestumisvastaseid vahendeid.

Ravimiohutuse riskihindamise komitee oli arvamusel, et kuna suukaudsel tretinoiinil ja beksaroteenil on onkoloogilised näidustused, ei tagaks nende ravimite teratogeenset toimet kajastavad täiendavad riskivähendusmeetmed – näiteks ravimiteabe täiendamine ja uued riskivähendusmeetmed – lisaväärtust, võttes arvesse eriarsti järelevalve all toimuvat ravi, riskipopulatsiooni ja haiguse olemust.

Ravimiohutuse riskihindamise komitee märkis, et retinoidide paigaldamisel on süsteemne kokkupuude minimaalne ning arvatavalt ei mõjuta seda kliiniliselt olulisel määral nahahaiguse raskusaste ega ulatus. Seni ei ole tehtud uuringuid eesmärgiga vaadelda raseduse mõju paiksete retinoidide süsteemsele imendumisele. Sellegipoolest jõuti konsensusele, et süsteemset kokkupuudet võivad suurendada mitu muud tegurit ning seetõttu ei saa riski välistada.

Võttes arvesse, et inimesed on retinoidide toksilisuse suhtes kõige tundlikum liik ning et puuduvad piisavad andmed süsteemse imendumise ja ka võimalike riskide kohta, peab ravimiohutuse riskihindamise komitee sobivaks väga ettevaatlikku lähenemisviisi. Paiksed retinoidid on näidustatud selliste haigusseisundite raviks, mis ei ole eluohtlikud, ning raviks raseduse ajal puudub absoluutne kliiniline vajadus, mistõttu tuleb enne ravimi väljakirjutamist rasedus välistada. Seetõttu on ravimiohutuse riskihindamise komitee arvamusel, et paiksete retinoidide kasutamisel raseduse ajal ei ole kasulikkus suurem kui kaasnevad riskid, ning soovitab, et paiksete retinoidide kasutamine peab olema vastunäidustatud rasedatele ja rasedust planeerivatele naistele.

Ravimiohutuse riskihindamise komitee tunnistab, et suukaudsete retinoidide ja neuropsühhiaatriliste häirete esinemise kohta kättesaadavad andmed on piiratud, mistõttu ei ole võimalik kindlaks teha selget põhjuslikku seost. Sellegipoolest on ravimiohutuse riskihindamise komitee arvamusel, et juhtuuringutes ja spontaansetes teadetes esitatud patsiendiandmed ja üksikpatsientide kogemused on väga olulised. Ehkki patsiendipopulatsioonides võib esineda märkimisväärne eelnev psühhiaatriliste häirete risk, on soovitatav, et suukaudseid retinoidide kasutavaid patsiente hoiatataks võimalikust psühhiaatriliste häirete riskist ning nähtudest ja sümptomitest, millele tuleb tähelepanu pöörata. Seetõttu leiab ravimiohutuse riskihindamise komitee, et kõikide suukaudsete retinoidide ravimiteabesse tuleb kooskõlas teatavate põhimõtetega lisada hoiatus võimaliku neuropsühhiaatriliste häirete riski kohta. Andmete alusel tuleb isotretinoiini ja alitretinoiini ravimi omaduste kokkuvõtte

lõikudes 4.4 ja 4.8 esitatud teave ühtlustada 2003. aastal isotretinoiini artikli 30 kohase esildismenetluse tulemustega.

Samuti märkis ravimiohutuse riskihindamise komitee, et pärast retinoidide paikset manustamist esinenud neuropsühhiaatriliste häirete kohta on väga vähe andmeid. Eespool öeldut arvesse võttes ja silmas pidades, et paiksel kasutamisel on süsteemne saadavus minimaalne, ei peeta vajalikuks täiendavaid riskivähendusmeetmeid.

Kokkuvõttes järeltab ravimiohutuse riskihindamise komitee, et retinoidide sisaldavate ravimite kasulikkuse ja riski suhe jääb positiivseks, kuid vastavalt vajadusele tuleb muuta nii suukaudsete kui ka paiksete retinoidide müügiluba(-lube), et tagada teratogeense toime ja neuropsühhiaatriliste häiretega seotud riskide nõuetekohane ja järjepidev kajastamine.

### **Ravimiohutuse riskihindamise komitee soovitusel alused**

Arvestades, et

- Ravimiohutuse riskihindamise komitee arutas direktiivi 2001/83/EÜ artikli 31 kohast menetlust retinoidide sisaldavate ravimite kohta.
- Ravimiohutuse riskihindamise komitee võttis arvesse kõiki esitatud andmeid, sealhulgas müügiluba hoidjate vastuseid suukaudsete ja paiksete retinoidide sisaldavate ravimite teratogeensete toimete ja neuropsühhiaatriliste häiretega seoses kehtestatud tavapäraste ja täiendavate riskivähendusmeetmete järjepidevuse ja tõhususe kohta. Lisaks võttis ravimiohutuse riskihindamise komitee arvesse patsientide ja tervishoiutöötajate arvamusi, et selgitada välja, mil määral teatakse ja mõistetakse retinoidide sisaldavate ravimitega seostatavat teratogeenset riski.
- Teratogeense riskiga seoses kinnitas ravimiohutuse riskihindamise komitee, et kõik suukaudsed retinoidid (atsitretiin, alitretinoiin, beksaroteen, isotretinoiin ja tretinoiin) on väga teratogeensed ning seetõttu peavad need ka edaspidi olema vastunäidustatud rasedatele ja rasestumisvõimelistele naistele, välja arvatud juhul, kui kasutatakse tõhusaid rasestumisvastaseid vahendeid. Võttes arvesse atsitretiini, alitretinoiini ja isotretinoiini näidustusi ja patsiendipopulatsioone, tehti järeldus, et rasestuda võivatel naispatsientidel tohib neid suukaudseid retinoidide ükskõik millisel näidustusel kasutada vaid juhul, kui täidetakse raseduse ennetusprogrammi tingimusi. Tretinoiini ja beksaroteeni jaoks peeti olemasolevaid riskivähendusmeetmeid piisavaks ja proportsionaalseks, võttes arvesse nende onkoloogilisi näidustusi, haiglateskkonnas eriarsti järelevalve all toimuvat ravi ja riskipopulatsiooni.
- Samuti pidas ravimiohutuse riskihindamise komitee vajalikuks veelgi ühtlustada ja tõhustada raseduse ennetusprogrammi meetmeid, sealhulgas suukaudsete retinoidide atsitretiini, alitretinoiini ja isotretinoiini teabematerjali, tagamaks, et need piisaval määral toetaksid patsientide ja tervishoiutöötajate arutelu riskide ja seotud riskivähendusmeetmete üle.
- Lisaks oli ravimiohutuse riskihindamise komitee arvamusel, et suukaudsete retinoidide atsitretiini, alitretinoiini ja isotretinoiiniga seoses tuleb korraldada ravimikasutusuring ja täiendav küsitlus, et hinnata ajakohastatud riskivähendusmeetmete tõhusust.
- Kõikide suukaudsete ja paiksete retinoidide jaoks peeti vajalikuks ohutusalase teabekirja saatmist tervishoiutöötajatele.
- Paiksete retinoidide (adapaleen, alitretinoiin, isotretinoiin, tretinoiin ja tasaroteen) teratogeense riski kohta järeltab ravimiohutuse riskihindamise komitee, et kättesaadavate andmete kohaselt on pärast paikset manustamist süsteemne saadavus arvatavalt minimaalne ning tõenäoliselt ei kahjusta loodet. Võttes aga arvesse, et inimesed on retinoididest põhjustatavate embrüo ja loote väärarendite riski suhtes kõige tundlikum liik ning et süsteemset saadavust võivad suurendada ka

mitmed teised tegurid, näiteks liigne kasutamine ja kahjustatud nahabarjäär, oli komitee arvamusel, et teratogeenset riski ei ole võimalik täielikult välistada. Seetõttu soovitas ravimiohutuse riskihindamise komitee, et paiksete retinoidide kasutamine peab olema vastunäidustatud rasedatele ja rasedust planeerivatele naistele, arvestades, et näidustatud haigusseisundid ei ole eluohtlikud.

- Neuropsühhiaatriliste häirete küsimuses nentis ravimiohutuse riskihindamise komitee, et kättesaadavad andmed on piiratud, ning järeldas, et nende häirete selget põhjuslikku seost suukaudsete retinoididega ei olnud võimalik tõendada. Sellegipoolest leidis ravimiohutuse riskihindamise komitee, et sihtpopulatsiooni silmas pidades tuleb arvestada võimaliku psühhiaatriliste häirete riskiga, ja soovitas seetõttu teha muudatusi ravimiteabes, näiteks hoiatustes ja ettevaatusabinõudes, et tagada kättesaadavate andmete piisav kajastamine.
- Samuti märkis ravimiohutuse riskihindamise komitee, et pärast retinoidide paikset manustamist esinenud neuropsühhiaatriliste häirete kohta on väga vähe andmeid. Eelöeldut arvesse võttes ja silmas pidades, et paiksel kasutamisel on süsteemne saadavus minimaalne, ei pidanud ravimiohutuse riskihindamise komitee vajalikuks täiendavaid riskivähendusmeetmeid.

Eespool kirjeldatud arvesse võttes on ravimiohutuse riskihindamise komitee arvamusel, et retinoidide sisaldavate ravimite kasulikkuse ja riski suhe on endiselt positiivne, kui ravimiteabes, riskijuhtimiskavas ja müügilubade tingimustes tehakse kokkulepitud muudatused ning tagatakse vastav teavitamine.

Seega soovitab ravimiohutuse riskihindamise komitee muuta retinoidide sisaldavate ravimite müügilubade tingimusi.

### **Inimravimite komitee arvamus**

Olles läbi vaadanud ravimiohutuse riskihindamise komitee soovitusel, nõustub inimravimite komitee ravimiohutuse riskihindamise komitee üldjärelduste ja soovitusel alustega.

Inimravimite komitee täpsustas, et teavituskava tuleb muuta, lisades fraasi „tervishoiutöötajad, kes võivad olla seotud retinoidide kasutavate patsientide raviga“.

### ***Üldkokkuvõte***

Inimravimite komitee on arvamusel, et retinoidide sisaldavate ravimite kasulikkuse ja riski suhe on endiselt positiivne, kui ravimiteabes, riskijuhtimiskavas ja müügilubade tingimustes tehakse kokkulepitud muudatused ja tagatakse vastav teavitamine.

Seetõttu soovitab inimravimite komitee muuta retinoidide sisaldavate ravimite müügilubade tingimusi.