

Liite II

Tieteelliset päätelmät

Tieteelliset päätelmät

Britannia käynnisti lääketurvatiетоjen perusteella direktiivin 2001/83/EY 31 artiklan mukaisen lausuntopyyntömenettelyn 7. heinäkuuta 2016. Se pyysi lääketurvallisuuden riskinarviointikomiteaa (PRAC) arvioimaan suun kautta ja paikallisesti käytettävien retinoidien tavanomaiset käytössä olevat riskinminimointitoimenpiteet. Se halusi varmistaa, että saatavissa olevia tietoja ja teratogeenisiin haittavaikutuksiin ja neuropsykiatrisiin häiriöihin liittyviä riskejä on tarvittaessa käsitelty valmistetiedoissa tarkoin ja yhdenmukaisesti ja perusteltu tietojen avulla. PRAC:tä pyydettiin myös arvioimaan mahdolliset lisätoimenpiteet riskien minimoimiseksi. Tällä haluttiin varmistaa, että ne ovat optimaalisia tietojen toimittamisen ja asianmukaista seuranta edellyttävän tehokkaan riskinhallinnan suhteen. PRAC:tä pyydettiin arvioimaan edellä mainittujen huolenaiheiden vaikutus retinoidia sisältävien lääkevalmisteiden riski-hyötysuhteeseen ja antamaan suosituksen siitä, pitäisikö valmisteiden myyntiluvat säilyttää, tulisiko niitä muuttaa vai tulisiko ne peruuttaa tilapäisesti tai kokonaan.

Arvioituaan kaikki saatavilla olevat tiedot esiin tuotujen huolenaiheiden käsittelemiseksi PRAC antoi 8. helmikuuta 2018 suosituksen, jonka lääkevalmistekomitea käsittelee direktiivin 2001/83/EY 107 k artiklan mukaisesti.

Tiivistelmä PRAC:n tieteellisestä arvioinnista

PRAC arvioi kaikki saatavissa olevat prekliinisten tutkimusten tiedot, lääketurvatiेतodot, julkaistun kirjallisuuden ja spontaanit ilmoitukset suun kautta ja paikallisesti käytettävien retinoidien teratogeenisiin haittavaikutuksiin ja neuropsykiatrisiin häiriöihin liittyvistä riskeistä. Lisäksi suosituksessa otettiin huomioon potilaiden ja terveydenhuollon ammattilaisten näkemykset retinoidien käyttöön raskauden aikana ja naisilla, jotka voivat tulla raskaaksi, liittyvien riskien tuntemisesta, niistä tiedottamisesta ja niitä koskevasta tietoisuudesta, sekä heidän näkemyksensä siitä, miten riskejä koskevaa tietotusta voitaisiin parantaa.

Arviointi vahvistaa jo tiedossa olleet teratogeeniset riskit, jotka liittyvät suun kautta otettavien retinoidien käyttöön raskaana olevilla naisilla. Tiedot viittaavat siihen, että raskauteen kohdistuvien haittavaikutusten riski liittyy vahvemmin suun kautta käytettäviin retinoideihin kuin paikallisesti käytettäviin retinoideihin. Eläintutkimuksista saadut suun kautta otettavien retinoidien lisääntymistoksisuutta koskevat tiedot osoittavat tyypillisen retinoidien aiheuttaman embryopatian esiintymismallin. Tiedot ihmisten synnynnäisistä epämuodostumista suun kautta otettaville retinoideille altistumisen jälkeen osoittavat merkittävän retinoidien aiheuttaman embryopatian riskin (jopa 30 %:lla altistuneista sikiöistä); lisäksi tiedetään, että noin kolmannes naisista, jotka altistuvat suun kautta otettaville retinoideille, saavat keskenmenon. Raskaus on EU:ssa ehdoton vasta-aihe kaikille suun kautta otettaville retinoideille.

PRAC totesi, että raskaudenehkäisytoimien, myös raskaudenehkäisyohjelmien, käyttöönotosta huolimatta EU:ssa ilmoitetaan edelleen suun kautta otettavan retinoidihoidon aikaisista raskauksista.

Raskaudenehkäisyohjelmien noudattaminen on ehdottoman tärkeää näiden valmisteiden suotuisan riski-hyötysuhteen kannalta; siksi suun kautta otettavien retinoidien asitretiinin, alitretiiniin ja isotretiiniin osalta raskaudenehkäisytoimien, myös raskaudenehkäisyohjelmien, riittävyys on arvioitu sen varmistamiseksi, että saatavilla oleva materiaali kannustaa tehokkaasti ehkäisyyn käyttöön, säännöllisiin raskaustesteihin ja vastuun jakamiseen potilaiden, lääkärin ja apteekkihenkilökunnan kesken suositusten noudattamisen suhteen ja että nämä tiedot ilmoitetaan yhdenmukaisesti ja tehokkaasti kaikkien valmisteiden osalta. Lausuntopyynnön tuloksena myyntiluvan haltijoilta edellytetään erityisiä tutkimuksia raskaudenehkäisyohjelmiin sovittujen muutosten tehokkuuden mittaamiseksi.

Tältä osin PRAC suositteli muutoksia valmistetietoihin, mukaan lukien kaikkien suun kautta otettavien retinoidien eli asitretiinin, alitretiiniin ja isotretiiniin käyttöä koskevien varoitusten ja varotoimien yhtenäistäminen vastaamaan niiden käyttöön liittyvää teratogeenista riskiä ja terveydenhuollon ammattilaisille tiedottaminen terveydenhuollon ammattilaisille tarkoitetun tiedotteen välityksellä. Lisäksi

PRAC suositteli muutoksia suun kautta otettavia retinoideja (asitreiniä, alitretinoiinia ja isotretinoiinia) koskevaan koulutusmateriaaliin. Näin varmistetaan, että terveydenhuollon ammattilaiset ja potilaat saavat tietoa suun kautta otettaviin retinoideihin (asitreiniin, alitretinoiiniin ja isotretinoiiniin) liittyvistä riskeistä raskaana olevilla naisilla ja naisilla, jotka voivat tulla raskaaksi, ja tarpeellisista toimista riskin minimoimiseksi. Näitä toimia ovat potilaan muistutuskortti, lääkärin muistilista/vahvistuslomake ja apteekkihenkilökunnan muistilista, joilla varmistetaan, että lääkettä määräävät lääkärit ja potilaat ymmärtävät ja tiedostavat riskit. PRAC on myös suositellut, että koulutusmateriaalia levitetään sellaisten elektronisten kanavien kautta kuin QR-koodeina sekä verkkosivuilla hyödyntäen paremmin nykyteknologiaa ja pitäen mielessä näitä valmisteita käyttävät nuoremmat potilasryhmät.

PRAC totesi, että raskaudenehkäisyohjelman seuraavien kohtien käyttöönottoa on harkittava ja niistä on sovittava kansallisella tasolla EU:n erilaiset terveydenhuoltojärjestelmät huomioon ottaen:

- lääkemääräyksen 7 päivän voimassaoloajan käyttöönotto; tällä ei ole vaikutusta nykyiseen kansalliseen lainsäädäntöön, jossa 7 päivän voimassaoloaika on jo olemassa
- potilaan allekirjoitus lääkärin muistilistaan/vahvistuslomakkeeseen
- potilaan muistikortin jakaminen
- apteekkihenkilökunnan muistilista
- käyntitaulukon lisääminen potilaan muistikorttiin
- kuva/symboli laatikoidun sanallisen varoituksen ohien ja ulkopakkaukseen kuvallinen muistutus varoittamaan potilaita syntymättömään lapseen kohdistuvasta haitasta ja tehokkaan ehkäisyn tarpeesta lääkevalmisteen käytön aikana.

PRAC katsoi, että kun otetaan huomioon suun kautta otettavan tretinoiinin ja suun kautta otettavan beksaroteenin onkologiset käyttöaiheet, näiden valmisteiden teratogeenisia vaikutuksia koskevat riskinminimoinnin lisätoimenpiteet, kuten valmistietojen vahvistaminen ja lisätoimenpiteet riskien minimoimiseksi, eivät antaisi mitään lisäarvoa, kun otetaan huomioon se, että hoito annetaan erikoislääkärin valvonnassa, vaarassa oleva potilasryhmä ja sairauden luonne.

PRAC totesi, että systeeminen altistus on miltei olematonta retinoidien paikallisen käytön jälkeen eikä ihosairauden vaikeus tai laajuus näytä vaikuttavan siihen kliinisesti merkittävässä määrin. Ei myöskään ole tutkimuksia, joissa olisi tutkittu paikallisesti annosteltavien retinoidien systeemisen imeytymisen vaikutuksia raskauteen ihmisillä. Yksimielisiä oltiin kuitenkin siitä, että useat muut tekijät saattavat edistää lisääntynyttä systeemistä altistumista eikä riskiä voida siksi poissulkea.

Kun otetaan huomioon se, että ihmiset ovat retinoidien toksisuudelle herkin laji ja se, että saatavissa on vain vähän tietoa systeemisen altistuksen ja myös mahdollisten riskien ymmärtämiseksi, PRAC katsoi, että hyvin varovainen lähestymistapa on asianmukaista. Paikallisesti annosteltavien retinoidien käyttöaiheet eivät ole henkeä uhkaavia eikä raskauden aikaiselle käytölle ole absoluuttista kliinistä tarvetta, ja raskauden mahdollisuus on poissuljettava ennen lääkkeen määräämistä. Näin ollen PRAC katsoo, että paikallisesti annosteltavien retinoidien riski-hyötysuhde raskauden aikana ei ole suotuista, ja suosittelee, että paikallisesti annosteltavien retinoidien käytön tulisi olla vasta-aiheista raskauden aikana ja naisilla, jotka suunnittelevat raskautta.

PRAC myöntää, että saatavissa oleviin tietoihin, jotka koskevat suun kautta annettavia retinoideja ja neuropsykiatrisia häiriöitä, liittyy monia merkittäviä rajoituksia, jotka estävät selvän syy-yhteyden osoittamisen. PRAC katsoo kuitenkin, että tapaussarjassa esitetyt potilaiden tiedot, spontaanit tapausilmoitukset ja yksittäisten potilaiden kokemukset ovat hyvin merkittäviä. Vaikka taustalla oleva psyykkisten häiriöiden riski voi olla merkittävä kyseisissä potilasryhmissä, suun kautta otettavia retinoideja käyttäviä potilaita on syytä varoittaa psyykkisten reaktioiden mahdollisesta riskistä ja kerrottava heille

tarkkailtavista merkeistä ja oireista. Siksi PRAC katsoo, että kaikilla suun kautta otettavilla retinoideilla on oltava varoitus neuropsykiatristen häiriöiden mahdollisesta riskistä joidenkin pääperiaatteiden mukaisesti. Isotretinoiinin ja alitretinoiinin valmisteyhteenvetojen kohtien 4.4 ja 4.8 tietojen on oltava isotretinoiinista tehdyn 30 artiklan mukaisen lausuntopyyntöön lopputuloksen mukaisia, joka hyväksyttiin vuonna 2003.

PRAC otti lisäksi huomioon erittäin vähäiset tiedot neuropsykiatrista reaktioista retinoidien paikallisen käytön jälkeen. Kun otetaan huomioon tämä ja miltei olematon systeeminen altistus paikallisen käytön jälkeen, riskinminimoinnin lisätoimenpiteiden ei katsota olevan tarpeellisia.

Kaiken kaikkiaan PRAC katsoo, että retinoideja sisältävien lääkevalmisteiden riski-hyötysuhde pysyy suotuisana, mutta sekä suun kautta otettavien että paikallisesti käytettävien retinoidien myyntilupia on muutettava siten, että teratogeenisiin haittavaikutuksiin ja neuropsykiatrisiin häiriöihin liittyvät riskit käsitellään tarkasti ja yhdenmukaisesti.

PRAC:n suosituksen perusteet

Ottaen huomioon seuraavat seikat:

- Lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea (PRAC) arvioi retinoidia sisältäviä lääkevalmisteita koskevan menettelyn direktiivin 2001/83/EY 31 artiklan mukaisesti.
- PRAC otti huomioon toimitetut tiedot kokonaisuudessaan. Näihin sisältyivät myös myyntiluvan haltijoiden vastaukset suun kautta otettavien ja paikallisesti käytettävien retinoideja sisältävien lääkevalmisteiden riskinminimoinnin nykyisten tavanomaisten toimenpiteiden ja lisätoimenpiteiden johdonmukaisuudesta ja tehosta teratogeenisten vaikutusten ja neuropsykiatristen häiriöiden osalta. PRAC otti lisäksi huomioon potilaiden ja terveydenhuollon ammattilaisten näkemykset, jotka koskivat heidän tietämystään ja tietoisuuttaan retinoideja sisältävien lääkkeiden käyttöön liittyvästä teratogeenisestä riskistä.
- Teratogeenisen riskin osalta PRAC vahvisti, että kaikki suun kautta otettavat retinoidit (asitretiini, alitretinoiini, beksaroteeni, isotretinoiini ja tretinoiini) ovat erittäin teratogeenisiä, ja siksi niiden käytön on edelleen oltava vasta-aiheista raskauden aikana tai naisilla, jotka voivat tulla raskaaksi, elleivät he käytä tehokasta ehkäisyä. Kun otettiin huomioon käyttöaiheet ja asitretiinia, alitretinoiinia ja isotretinoiinia käyttävät potilasryhmät, katsottiin, että naispotilaat, jotka voivat tulla raskaaksi, saavat käyttää näitä suun kautta otettavia retinoideja vain raskaudenehkäisyohjelman ehtojen mukaisesti. Tretinoiinin ja beksaroteenin osalta katsottiin, että olemassa olevat riskinminimointitoimet ovat asianmukaisia ja riittäviä, kun otetaan huomioon onkologiset käyttöaiheet, hoito erikoislääkärin valvonnassa sairaalaympäristössä ja vaarassa oleva potilasryhmä.
- PRAC myös katsoi, että raskaudenehkäisyohjelman toimia, kuten suun kautta otettavia retinoideja asitretiinia, alitretinoiinia ja isotretinoiinia koskevaa koulutusmateriaalia, oli edelleen yhtenäistettävä ja tehostettava. Tällä haluttiin varmistaa, että ne ovat optimaalisia tukemaan potilaiden ja terveydenhuollon ammattilaisten välisiä keskusteluja riskeistä ja niihin liittyvistä riskinminimointitoimista.
- Lisäksi PRAC katsoi, että suun kautta otettavien retinoidien asitretiinin, alitretinoiinin ja isotretinoiinin osalta olisi tehtävä lääkkeidenkäyttötutkimus ja täydentävä tutkimus ehdotettujen päivitettyjen riskinminimointitoimien tehon arvioimiseksi.
- Terveydenhuollon ammattilaisille tarkoitettun tiedotteen katsottiin myös olevan aiheellinen kaikkien suun kautta otettavien ja paikallisesti käytettävien retinoidien osalta.

- Mitä tulee paikallisesti käytettävien retinoidien (adapaleenin, alitretinoiinin, isotretinoiinin, tretinoiinin ja tatsaroteenin) teratogeeniseen riskiin, PRAC katsoi, että saatavissa olevat tiedot osoittavat systeemisen altistuksen olevan miltei olematonta paikallisen käytön jälkeen ja että on epätodennäköistä, että se johtaisi sikiöön kohdistuviin haittoihin. Kun kuitenkin otetaan huomioon, että ihmiset ovat herkin laji retinoidien aiheuttamalle embryopatialle ja että useat muut tekijät, kuten liikkakäyttö ja vaurioitunut iho, saattavat lisätä systeemistä altistumista, PRAC katsoi, ettei teratogeenista riskiä voida sulkea kokonaan pois. Niinpä PRAC suositteli, että paikallisesti käytettävien retinoidien käytön tulisi olla vasta-aiheista raskauden aikana ja naisilla, jotka suunnittelevat raskautta, kun otetaan huomioon se, etteivät käyttöaiheet ole luonteeltaan henkeä uhkaavia.
- Mitä tulee neuropsykiatrisiin häiriöihin, PRAC otti huomioon saatavissa olevien tietojen rajoitukset ja katsoi, ettei selvää syy-yhteyttä voitu osoittaa suun kautta otettavien retinoidien osalta. Ottaen huomioon kohteena olevan potilasryhmän PRAC kuitenkin totesi mahdollisen taustalla olevan psyykkisten häiriöiden riskin ja suositteli siksi joitakin muutoksia valmistetietoihin, kuten varoituksia ja varotoimia, siten, että ne vastaavat asianmukaisesti nykyistä saatavissa olevaa näyttöä.
- Lisäksi PRAC otti huomioon erittäin vähäiset tiedot neuropsykiatrisista reaktioista retinoidien paikallisen käytön jälkeen. Kun otetaan huomioon tämä ja miltei olematon systeeminen altistus paikallisen annon jälkeen, PRAC katsoi, etteivät riskinminimoinnin lisätoimenpiteet ole tarpeellisia.

PRAC katsoo edellä esitetyn perusteella, että retinoideja sisältävien lääkevalmisteiden riski-hyötysuhde on edelleen suotuisa edellyttäen, että valmistetietoihin ja riskinhallintasuunnitelmaan sekä myyntilupien ehtoihin ja valmisteisiin liittyvään tiedotukseen tehdään sovitut muutokset.

Näin ollen PRAC suosittelee, että retinoidia sisältävien lääkevalmisteiden myyntilupien ehtoja muutetaan.

CHMP:n lausunto

Arvioituaan PRAC:n suosituksen lääkevalmistekomitea (CHMP) hyväksyy PRAC:n yleiset johtopäätökset ja suosituksen perusteet.

CHMP selvensi, että tiedotussuunnitelmaa on muutettava siten, että siinä on sanamuoto ”terveydenhuollon ammattilaiset, jotka saattavat osallistua retinoideja saavien potilaiden hoitoon”.

Johtopäätökset

Näin ollen CHMP katsoo, että retinoideja sisältävien lääkevalmisteiden riski-hyötysuhde on edelleen suotuisa edellyttäen, että valmistetietoihin ja riskinhallintasuunnitelmaan sekä myyntilupien ehtoihin ja valmisteisiin liittyvään tiedotukseen tehdään sovitut muutokset.

Siksi CHMP suosittelee, että retinoideja sisältävien lääkevalmisteiden myyntilupien ehtoja muutetaan.