

II priedas

Mokslinēs iřvados

Mokslinės išvados

2016 m. liepos 7 d. Jungtinė Karalystė, atsižvelgdama į farmakologinio budrumo duomenis, pradėjo Direktyvos 2001/83/EB 31 straipsnyje numatytą kreipimosi procedūrą ir paprašė Farmakologinio budrumo rizikos vertinimo komiteto (*PRAC*) peržiūrėti nustatytas įprastines rizikos mažinimo priemones, susijusias su geriamaisiais ir išviršiniais retinoidais, siekiant užtikrinti, kad į vaistinio preparato informacinius dokumentus būtų tiksliai ir nuosekliai įtraukti turimi duomenys ir informacija apie riziką, susijusią su nepageidaujama teratogeniniais poveikiais ir neurologiniais bei psichikos sutrikimais, kai to reikia ir tai yra pagrįsta, atsižvelgiant į duomenis. Be to, *PRAC* buvo paprašyta peržiūrėti visas papildomas rizikos mažinimo priemones, siekiant užtikrinti, kad jos yra optimalios informacijos teikimo ir veiksmingo rizikos valdymo, kurio atžvilgiu vykdoma atitinkama stebėseną, požiūriu. *PRAC* paprašyta įvertinti pirmiau minėtų susirūpinimą keliančių klausimų poveikį vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra retinoidų, naudos ir rizikos santykiui ir pateikti rekomendaciją dėl poreikio panaikinti šių vaistinių preparatų registracijos pažymėjimus, sustabdyti jų galiojimą, keisti jų sąlygas arba palikti juos galioti.

Peržiūrėjęs visus turimus duomenis, kad galėtų išspręsti minėtus susirūpinimą keliančius klausimus, 2018 m. vasario 8 d. *PRAC* priėmė rekomendaciją, kurią vėliau, vadovaudamasis Direktyvos 2001/83/EB 107k straipsniu, apsvartė Žmonėms skirtų vaistinių preparatų komitetas (*CHMP*).

PRAC atlikto mokslinio vertinimo bendroji santrauka

PRAC peržiūrėjo visus turimus ikiklinikinių tyrimų duomenis, farmakologinio budrumo duomenis, paskelbtus mokslinius straipsnius ir savarankiškus pranešimus apie geriamųjų ir išviršinių retinoidų keliamą riziką, susijusią su nepageidaujama teratogeniniais reiškiniais ir neurologiniais bei psichikos sutrikimais. Be to, rengiant rekomendaciją buvo atsižvelgta į pacientų ir sveikatos priežiūros specialistų nuomonę apie tai, kaip pateikiama informacija apie retinoidų keliamą riziką nėštumo laikotarpiu ir vaisingo amžiaus moterims, kiek žinoma apie tokią riziką ir kaip ši informacija suprantama, taip pat į jų nuomones apie tai, kaip būtų galima patobulinti informavimo apie šią riziką priemonės.

Atlikus peržiūrą, patvirtinta jau žinoma informacija apie teratogeninio poveikio riziką, siejamą su geriamųjų retinoidų vartojimu nėštumo laikotarpiu. Šie duomenys leidžia manyti, kad, palyginti su išviršiniais retinoidais, geriamieji retinoidai kelia didesnę nepageidaujamų padarinių nėštumui riziką. Toksinio geriamųjų retinoidų poveikio gyvūnų reprodukcijai tyrimų duomenys patvirtina tipinį retinoidų sukeltą embriopatijos modelį. Iš su žmonėmis atliktų tyrimų duomenų apie vaisiaus formavimosi ydas, nustatytas motinoms pavartojus geriamųjų retinoidų, matyti, kad retinoidai kelia didelę embriopatijos riziką (nustatyta iki 30 proc. vaisių, kurių motinos vartojo šiuos vaistus); be to, žinoma, kad maždaug trečdalis nėščių pacienčių, kurios nėštumo laikotarpiu vartoja geriamuosius retinoidus, patiria spontaniškus abortus. Europos Sąjungoje nėštumas yra absoliuti visų geriamųjų retinoidų kontraindikacija.

PRAC atkreipė dėmesį, jog nepaisant to, kad buvo nustatytos nėštumo prevencijos priemonės, įskaitant nėštumo prevencijos programas (*NPP*), ES toliau registruojami pastojimo vartojant geriamuosius retinoidus atvejai.

Kad šių vaistinių preparatų naudos ir rizikos santykis būtų teigiamas, turi būti laikomasi *NPP* sąlygų. Dėl šios priežasties peržiūrėta, ar nėštumo prevencijos priemonės, kurias numatyta taikyti vartojant geriamuosius retinoidus acitretiną, alitretinoiną ir izotretinoiną, įskaitant *NPP*, yra tinkamos; šia peržiūra siekta užtikrinti, kad parengtoje medžiagoje būtų įtikinamai raginama naudoti kontracepcijos priemones, nuolat tikrintis dėl nėštumo ir pacientams, gydytojams ir vaistininkams bendrai prisiimti atsakomybę dėl rekomendacijų laikymosi ir kad ši informacija būtų nuosekliai ir suprantamai pateikta visų vaistinių preparatų informaciniuose dokumentuose. Be to, užbaigus kreipimosi procedūrą, registruotojai buvo įpareigoti atlikti konkrečius tyrimus, kuriais būtų galima įvertinti sutartų *NPP* pakeitimų veiksmingumą.

Šiuo klausimu PRAC rekomendavo iš dalies pakeisti vaistinio preparato informacinius dokumentus ir, be kita ko, suderinti įspėjimus ir atsargumo priemones, susijusias su geriamųjų retinoidų acitretino, alitretinoino ir izotretinoino vartojimu, kad juose būtų informacija apie teratogeninio poveikio riziką, siejamą su šių vaistų vartojimu, taip pat informuoti sveikatos priežiūros specialistus, išplatinant jiems skirtą tiesioginį pranešimą. Be to, PRAC rekomendavo padaryti tam tikrus geriamųjų retinoidų (acitretino, alitretinoino ir izotretinoino) mokomosios medžiagos pakeitimus, siekiant užtikrinti, kad sveikatos priežiūros specialistai ir pacientai būtų informuoti apie nėščioms ir vaisingo amžiaus moterims kylančią riziką, siejama su geriamaisiais retinoidais (acitretinu, alitretinoinu ir izotretinoinu), ir apie priemones, kurios būtinos šiai rizikai sumažinti. Tokios priemonės – tai paciento atmintinė, gydytojo kontrolinis sąrašas ir (arba) patvirtinimo forma ir vaistininko kontrolinis sąrašas, kurie turėtų užtikrinti, kad vaistus išrašantys gydytojai ir pacientai supranta ir žino apie šią riziką. PRAC taip pat rekomendavo mokomąją medžiagą platinti elektroniniais kanalais, pvz., naudojant QR kodus ir svetainėse, kad, atsižvelgiant į šiuos vaistinius preparatus naudojančių jaunų pacientų populiaciją, būtų veiksmingiau naudojamos esamos technologijos.

PRAC pripažino, jog, siekiant atsižvelgti į ES veikiančias skirtingas sveikatos priežiūros sistemas, nacionaliniu lygmeniu reikia aptarti ir suderinti šiuos NPP elementus:

- 7 dienų recepto galiojimo taisyklės įgyvendinimą, kad tai neturėtų poveikio nacionalinės teisės aktams, galiojantiems tose šalyse, kuriose 7 dienų galiojimo taisyklė yra taikoma;
- paciento parašą gydytojo kontroliniame sąrašo ir (arba) patvirtinimo formoje;
- paciento atmintinės platinimą;
- vaistininko kontrolinį sąrašą;
- numatytų gydytojo konsultacijų laiko lentelės įtraukimą į paciento atmintinę;
- galimybę prie įspėjimo ant vaisto dėžutės atspausdinti atitinkamą piktogramą (simbolį) ir ją pavaizduoti ant išorinės pakuotės, siekiant įspėti pacientus apie žalą negimusiam kūdikiui ir būtinybę naudoti veiksmingas kontracepcijos priemones vartojant šį vaistinį preparatą.

PRAC laikėsi nuomonės, jog, turint omenyje tretinoino ir geriamojo beksaroteno onkologines indikacijas, kitos rizikos mažinimo priemonės, susijusios su šių vaistinių preparatų teratogeniniu poveikiu, kaip antai vaistinio preparato informacinių dokumentų pakeitimai, ir papildomos rizikos mažinimo priemonės neduotų papildomos naudos, atsižvelgiant į tai, kad pacientus gydo gydytojai specialistai, į populiacija, kuriai kyla tokia rizika, ir ligos pobūdį.

PRAC atkreipė dėmesį į tai, kad sisteminė retinoidų ekspozicija jų pavartojus išoriškai yra labai nedidelė ir odos ligos sunkumas arba ligos pažeistos odos plotas neturi tam kliniškai reikšmingos įtakos. Nėštumo įtakos sistemei išviršinių retinoidų absorbcijai tyrimų taip pat neatlikta. Vis dėlto sutarta, kad yra keli kiti veiksniai, dėl kurių gali padidėti sisteminė ekspozicija, todėl tokios rizikos galimybės negalima atmesti.

Atsižvelgdamas į tai, kad žmonės yra retinoidų toksiniam poveikiui jautriausia rūšis, ir į tai, kad turimų duomenų nepakanka sistemei absorbcijai ir galimai rizikai įvertinti, PRAC laikosi nuomonės, kad derėtų būti labai atsargiems. Indikacijos, pagal kurias skiriami išviršiniai retinoidai, yra grėsmės gyvybei nekeliančios ligos, ir nėra absoliučios klinikinės būtinybės gydymą šiais vaistais taikyti nėštumo laikotarpiu, todėl prieš išrašant šiuos vaistus, būtina įsitikinti, kad pacientė ne nėščia. Remdamasis šiais argumentais, PRAC daro išvadą, kad išviršinių retinoidų naudos ir rizikos santykis nėštumo laikotarpiu yra nepalankus, todėl rekomenduoja informaciniuose dokumentuose nurodyti, kad išviršinių retinoidų negalima vartoti nėštumo laikotarpiu ir moterims, kurios planuoja pastoti.

PRAC pripažįsta dėl keleto svarbių turimų duomenų, susijusių su geriamaisiais retinoidais ir neurologinių bei psichikos sutrikimų atvejais, trūkumų neįmanoma nustatyti aiškaus priežastinio ryšio. Vis dėlto PRAC laikosi nuomonės, kad duomenys, pateikti pacientų pavienių atvejų ataskaitose,

savarankiškuose pranešimuose ir atskirų pacientų patirties aprašymuose yra labai svarbūs. Nors įvairiose pacientų populiacijose gali būti nematoma didelė psichikos sutrikimų rizika, patariama geriamuosius retinoidus vartojančius pacientus įspėti apie galimą psichikos reakcijų riziką ir apie požymius ir simptomus, į kuriuos reikėtų atsižvelgti. Todėl PRAC sutaria, kad, laikantis tam tikrų pagrindinių principų, į visų geriamųjų retinoidų informacinius dokumentus turėtų būti įtrauktas įspėjimas dėl galimos neurologinių ir psichikos sutrikimų rizikos. Remiantis šiais duomenimis, izotretinoino ir alitretinoino preparato charakteristikų santraukos 4.4 ir 4.8 skyriai turėtų atitikti suderintus 2003 m. užbaigtos 30 straipsnyje numatytos kreipimosi procedūros dėl izotretinoino rezultatus.

PRAC taip pat atkreipė dėmesį į tai, kad duomenų, susijusių su neurologiniais ir psichikos sutrikimais pavartojus vietinių retinoidų, yra labai nedaug. Atsižvelgiant į tai ir į labai nedidelę išviršinių retinoidų sisteminę ekspoziciją, laikomasi nuomonės, kad nėra būtinybės imtis jokių papildomų rizikos mažinimo priemonių.

Apskritai *PRAC* daro išvadą, kad vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra retinoidų, naudos ir rizikos santykis tebėra palankus, tačiau tiek geriamųjų, tiek vietinių retinoidų registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygas reikėtų keisti, siekiant užtikrinti, kad pagal poreikį į juos būtų tiksliai ir nuosekliai įtraukta informacija apie riziką, susijusią su nepageidaujama teratogeniniais reiškiniais ir neurologiniais bei psichikos sutrikimais.

Argumentai, kuriais pagrįsta PRAC rekomendacija

Atsižvelgiant į tai,

- Farmakologinio budrumo rizikos vertinimo komitetas (*PRAC*) apsvairstė Direktyvos 2001/83/EB 31 straipsnyje numatytą procedūrą dėl vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra retinoidų;
- *PRAC* apsvairstė visus pateiktus duomenis, įskaitant registruotojų pateiktus atsakymus, susijusius su esamų įprastinių ir papildomų geriamųjų ir išviršinių vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra retinoidų, keliamos teratogeninio poveikio ir neurologinių bei psichikos sutrikimų rizikos mažinimo priemonių nuoseklumu ir veiksmingumu. Be to, *PRAC* apsvairstė pacientų ir sveikatos priežiūros specialistų nuomones, susijusias su tuo, kaip jie supranta teratogeninio poveikio riziką vartojant vaistus, kurių sudėtyje yra retinoidų, ir kiek jie apie ją žino;
- dėl teratogeninio poveikio rizikos, *PRAC* patvirtino, kad visi geriamieji retinoidai (acitretinas, alitretinoinas, beksarotenas, izotretinoinas ir tretinoinas) turi stiprų teratogeninį poveikį, todėl vaistinio preparato informaciniuose dokumentuose ir toliau turi būti nurodyta, kad šių vaistų negalima vartoti nėštumo laikotarpiu ir vaisingo amžiaus moterims, nebent jos naudoja veiksmingas kontracepcijos priemones. Atsižvelgiant į indikacijas ir pacientų populiacijas, kuriose vartojamas acitretinas, alitretinoinas ir izotretinoinas, nuspręsta, kad pacientėms, kurios gali pastoti, vartojant šiuos geriamuosius retinoidus, turi būti laikomasi nėštumo prevencijos programos (NPP) sąlygų. Dėl tretinoino ir beksaroteno nuspręsta, kad, atsižvelgiant į onkologines indikacijas, į populiaciją, kuriai kyla rizika ir į tai, kad gydymą šiais vaistais taiko gydytojai specialistai ir jis taikomas lignoninėje, esamos rizikos mažinimo priemonės yra tinkamos ir proporcingos;
- *PRAC* taip pat priėjo prie išvados, kad reikia dar labiau suderinti ir racionalizuoti NPP numatytas priemones, įskaitant susijusių geriamųjų retinoidų acitretino, alitretinoino ir izotretinoino mokomąją medžiagą, siekiant užtikrinti, kad tai būtų optimalios priemonės, kurios padėtų pacientams ir sveikatos priežiūros specialistams aptarti riziką ir susijusias rizikos mažinimo priemones;

- taip pat *PRAC* laikėsi nuomonės, kad reikėtų atlikti geriamųjų retinoidų acitretino, alitretinoino ir izotretinoino vaisto vartojimo tyrimą ir papildomą apklausą, siekiant įvertinti pasiūlytų atnaujintų rizikos mažinimo priemonių veiksmingumą;
- taip pat laikytasi nuomonės, kad visų geriamųjų ir išviršinių retinoidų atveju reikėtų išplatinti tiesioginį pranešimą sveikatos priežiūros specialistams (DHPC);
- dėl išviršinių retinoidų (adapaleno, alitretinoino, izotretinoino, tretinoino ir tazaroteno) teratogeninio poveikio rizikos *PRAC* priėjo prie išvados, kad, remiantis turimais duomenimis, sisteminė išviršinių retinoidų ekspozicija turėtų būti labai nedidelė ir jie neturėtų sukelti nepageidaujamo poveikio vaisiaus vystymuisi. Vis dėlto, atsižvelgdamas į tai, kad žmonės yra retinoidų sukeliama embriopatijai jautriausia rūšis ir kad yra keli kiti veiksniai, dėl kurių gali padidėti šių vaistų sisteminė ekspozicija, pvz., gausus vaisto vartojimas ir pažeistas odos barjeras, *PRAC* sutarė, kad teratogeninio poveikio rizikos galimybės negalima visiškai atmesti. Todėl *PRAC* rekomendavo vaistinio preparato informaciniuose dokumentuose nurodyti, kad išviršinių retinoidų negalima vartoti nėštumo laikotarpiu ir moterims, planuojančioms pastoti, atsižvelgiant į tai, kad indikacijos, pagal kurias šie vaistai yra skiriami, nėra grėsmę gyvybei keliančios ligos;
- dėl neurologinių ir psichikos sutrikimų *PRAC* atkreipė dėmesį į turimų duomenų trūkumus ir nusprendė, kad neįmanoma nustatyti aiškaus priežastinio ryšio su geriamaisiais retinoidais. Tačiau, atsižvelgdamas į tikslinę pacientų populiaciją, *PRAC* pripažino galimą nematomą psichikos sutrikimų riziką, todėl rekomendavo padaryti tam tikrus vaistinio preparato informacinių dokumentų pakeitimus, pvz., į juos įtraukti atitinkamus įspėjimus ir atsargumo priemones, kad juose būtų tinkamai atsižvelgta į šiuo metu turimus duomenis.
- Be to, *PRAC* atkreipė dėmesį į tai, kad duomenų, susijusių su neurologiniais ir psichikos sutrikimais pavartojus išviršinių retinoidų, yra labai nedaug. Atsižvelgdamas į tai ir į labai nedidelę išviršinių retinoidų sisteminę ekspoziciją, *PRAC* laikėsi nuomonės, kad nėra būtinybės imtis jokių papildomų rizikos mažinimo priemonių.

atsižvelgdamas į tai, kas išdėstyta pirmiau, *PRAC* laikosi nuomonės, kad vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra retinoidų, naudos ir rizikos santykis tebėra palankus, tačiau turi būti padaryti sutarti vaistinio preparato informacinių dokumentų ir rizikos valdymo plano pakeitimai, įvykdytos registracijos pažymėjimų galiojimo sąlygos ir išplatintas susijęs pranešimas.

Dėl šios priežasties *PRAC* rekomenduoja keisti vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra retinoidų, registracijos pažymėjimų sąlygas.

***CHMP* nuomonė**

Peržiūrėjęs *PRAC* rekomendaciją, *CHMP* pritaria *PRAC* bendrosioms išvadoms ir argumentams, kuriais pagrįsta ši rekomendacija.

CHMP paaiškino, kad komunikacijos plano tekstą reikėtų pakeisti taip, kad jame būtų tokia formuluotė: „sveikatos priežiūros specialistai, kurie galbūt dalyvaus gydyme pacientų, kurie gydomi retinoidais“.

Bendroji išvada

Dėl minėtų priežasčių *CHMP* laikosi nuomonės, kad vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra retinoidų, naudos ir rizikos santykis tebėra palankus, tačiau turi būti padaryti sutarti vaistinio preparato informacinių dokumentų ir rizikos valdymo plano pakeitimai, įvykdytos registracijos pažymėjimų galiojimo sąlygos ir išplatintas susijęs pranešimas.

Todėl *CHMP* rekomenduoja keisti vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra retinoidų, registracijos pažymėjimų sąlygas.