

II pielikums

Zinātniskie secinājumi

Zinātniskie secinājumi

Saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 31. pantu Apvienotā Karaliste 2016. gada 7. jūlijā uzsāka pārvērtēšanas procedūru atbilstoši iegūtajiem farmakovigilances datiem un pieprasīja *PRAC* pārskatīt šobrīd praktizētos parastos riska mazināšanas pasākumus iekšķīgi un ārīgi lietojamiem retinoīdiem, lai nodrošinātu pieejamo datu un risku saistībā ar nelabvēlīgo teratogēno ietekmi un neiropsihiatriskajiem traucējumiem precīzu un konsekventu norādi zāļu aprakstā, kad tas ir nepieciešams un kad to pamato dati. Turklāt *PRAC* tika lūgts pārskatīt visus papildu riska mazināšanas pasākumus, lai nodrošinātu, ka to realizēšanas laikā tiek izsniegta informācija un garantēta efektīva riska pārvaldība, kam piemēro attiecīgu uzraudzību. *PRAC* tika lūgts novērtēt iepriekš minēto bažu ietekmi uz retinoīdus saturošo zāļu ieguvumu un riska attiecību un sniegt ieteikumu, vai zāļu reģistrācijas apliecība ir jā saglabā, jāmaina, jāaptur tās darbība uz laiku vai jā anulē.

Pēc visu pieejamo datu pārskatīšanas apspriesto bažu izvērtēšanai *PRAC* 2018. gada 8. februārī pieņēma ieteikumu, ko *CHMP* pēc tam izskatīja saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.k pantu.

PRAC zinātniskā novērtējuma vispārējs kopsavilkums

PRAC pārskatīja visus pieejamos datus no preklīniskiem pētījumiem, farmakovigilances datus, publicēto literatūru un spontānos ziņojumus attiecībā uz risku saistībā ar iekšķīgi un ārīgi lietojamo retinoīdu nelabvēlīgo teratogēno ietekmi un neiropsihiatriskiem traucējumiem. Turklāt ieteikumā ņēma vērā pacientu un veselības aprūpes speciālistu viedokļus par iespējam uzlabot riska paziņošanas procesu, kā arī viedokļus par riska paziņošanu, apzināšanu un izpratni attiecībā uz retinoīdu lietošanu grūtniecēm un sievietēm reproduktīvā vecumā.

Pārskatīšanā ir apstiprināts jau zināmais teratogēnais risks saistībā ar iekšķīgi lietojamu retinoīdu izmantošanu grūtniecēm. Dati liecina, ka nelabvēlīgu grūtniecības iznākumu risks ir vairāk saistīts ar iekšķīgi, nevis ārīgi lietojamiem retinoīdiem. Dzīvnieku reproduktīvās toksicitātes datos par iekšķīgi lietojamiem retinoīdiem ir uzrādīta retinoīdu embriopātijas tipiskā shēma. Cilvēku datos par iedzimtām patoloģijām pēc iekšķīgas retinoīdu iedarbības ir minēts ievērojams retinoīdu embriopātijas risks (ar iedarbību uz līdz 30 % augļu). Turklāt ir zināms, ka aptuveni vienai trešdaļai grūtnieču, kurām grūtniecības laikā ordinēti iekšķīgi lietojamie retinoīdi, ir bijis spontānais aborts. Grūtniecība ir absolūta kontrindikācija visiem iekšķīgi lietojamajiem retinoīdiem Eiropas Savienībā.

Lai gan ir ieviesti *grūtniecības nepieļaušanas pasākumi, ietverot grūtniecības nepieļaušanas programmas (GNP)*, *PRAC* norādīja, ka Eiropas Savienībā joprojām saņem ziņojumus par grūtniecības gadījumiem laikā, kamēr notiek ārstēšana ar iekšķīgi lietojamu retinoīdu.

Lai garantētu šo zāļu pozitīvu ieguvumu un riska attiecību, ir būtiski nodrošināt atbilstību GNP. Tāpēc tika pārskatīta grūtniecības nepieļaušanas pasākumu piemērotība, tostarp GNP, iekšķīgi lietojamajiem retinoīdiem — acitretīnam, alitretinoīnam un izotretinoīnam, lai nodrošinātu pārliciecinātu informāciju pieejamajos materiālos par kontracepcijas līdzekļu nepieciešamību, regulāru grūtniecības testu veikšanu un pacientu, ārstu un farmaceitu kopējo atbildību attiecībā uz ieteikumu ievērošanu un šādas informācijas konsekventu un efektīvu norādi visām zālēm. Turklāt pārvērtēšanas procedūrā nolēma reģistrācijas apliecību īpašniekiem uzlikt par pienākumu veikt konkrētus pētījumus ar mērķi noteikt apstiprināto izmaiņu efektivitāti attiecībā uz GNP.

Attiecīgi *PRAC* ieteica grozījumus zāļu aprakstā, tostarp ieteica saskaņot brīdinājumus un piesardzības pasākumus par iekšķīgi lietojamo retinoīdu acitretīnu, alitretinoīnu un izotretinoīnu izmantošanu, lai atspoguļotu teratogēno risku saistībā ar šo zāļu lietošanu, kā arī tieši informēt veselības aprūpes speciālistus, izmantojot “Vēstuli veselības aprūpes speciālistam”. Turklāt *PRAC* ieteica veikt izmaiņas iekšķīgi lietojamo retinoīdu (acitretīna, alitretinoīna un izotretinoīna) izglītojošajos materiālos, lai garantētu veselības aprūpes speciālistu un pacientu informētību par risku saistībā ar iekšķīgi lietojamiem retinoīdiem (acitretīnu, alitretinoīnu un izotretinoīnu) grūtniecēm un sievietēm reproduktīvā vecumā, kā arī par riska mazināšanas pasākumiem. Šādi izglītojošie materiāli ir pacienta

atgādinājumu kartīte, ārsta kontrolsaraksts/apstiprinājuma veidlapa un farmaceita kontrolsaraksts, ar ko nodrošina zāļu parakstītāju un pacientu izpratni un informētību par risku. *PRAC* arī ieteica izplatīt izglītojošos materiālus elektroniski, piemēram, ar QR kodiem un tīmekļa vietnēs, lai optimāli izmantotu esošās tehnoloģijas, orientējoties uz gados jauniem pacientiem, kuri lieto šīs zāles.

PRAC atzīmēja, ka ir jāapsver šādu GNP nosacījumu ieviešana, kā arī tie jāapsver un par tiem jāvienojas valsts līmenī, ņemot vērā atšķirīgās veselības aprūpes sistēmas Eiropas Savienībā:

- 7 dienu receptes derīguma nosacījuma ieviešana, lai neradītu pretrunu ar to valstu tiesību aktiem, kur šāds 7 dienu derīgums ir spēkā;
- pacienta paraksts uz ārsta kontrolsaraksta/apstiprinājuma veidlapas;
- pacienta atgādinājumu kartītes izsniegšana;
- farmaceita kontrolsaraksts;
- vizīšu grafika iekļaušana pacienta atgādinājumu kartītē;
- kastītes brīdinājuma formulējuma papildināšana ar piktogrammu/simbolu, kā arī vizuāla atgādinājuma iekļaušana uz ārējā iepakojuma, lai brīdinātu pacientus par kaitīgumu nedzimušam bērnam un par nepieciešamību lietot efektīvu kontracepciju šo zāļu lietošanas laikā.

PRAC uzskatīja, ka ievērojot iekšķīgi lietojamo tretinoīnu un iekšķīgi lietojamo beksarotēnu onkoloģisko indikāciju, riska mazināšanas pasākumu (RMP) papildināšana šīm zālēm saistībā ar to teratogēno ietekmi, piemēram, zāļu apraksta (ZA) informācijas paplašināšanas, un papildu riska mazināšanas pasākumi (PRMP) nesniegtu pievienoto vērtību, ņemot vērā speciālistauzraudzību, riskam pakļauto populāciju un slimības iezīmes.

PRAC norādīja, ka pēc retinoīdu ārīgas lietošanas sistēmiskā iedarbība ir nenozīmīga un ādas slimības nopietnība vai apjoms to neietekmē klīniski nozīmīgā mērā. Trūkst arī pētījumu, kuros būtu pēfīta grūtniecības ietekme uz ārīgi lietojamo retinoīdu sistēmisko absorbciju. Tomēr pastāvēja vienprātība, ka vairāki citi faktori var veicināt palielinātu sistēmisko iedarbību un tāpēc risku nevar izslēgt.

Tā kā cilvēki ir visuzņēmīgākā suga attiecībā uz retinoīdu toksicitāti un apsverot pieejamo datu ierobežojumus attiecībā uz izpratni par sistēmisku absorbciju, kā arī iespējamo risku, *PRAC* uzskata, ka zāles ir jālieto ļoti piesardzīgi. Ārīgi lietojamo retinoīdu indikācijas nav dzīvībai bīstamas, nav absolūtas klīniskās vajadzības sākt terapiju grūtniecības laikā, un pirms zāļu parakstīšanas ir jāizslēdz grūtniecības iespējamība. Līdz ar to *PRAC* secina, ka ārīgi lietojamo retinoīdu ieguvumu un riska attiecība grūtniecības laikā nav labvēlīga, un tāpēc iesaka kontrindicēt ārīgi lietojamo retinoīdu izmantošanu grūtniecības laikā un sievietēm, kuras plāno grūtniecību.

PRAC atzīst, ka pieejamie dati attiecībā uz iekšķīgi lietojamajiem retinoīdiem un neiropsihiatrisko traucējumu rašanos ir lielā mērā ierobežoti, neļaujot noteikt skaidru cēloņsakarību. Tomēr *PRAC* uzskata, ka dati par pacientiem, kas minēti gadījumu sērijās, spontānie gadījumu ziņojumi un pacientu pieredze ir ļoti svarīgi. Lai gan psihiatrisko traucējumu predisponētais risks pacientu populācijās var būt nozīmīgs, ir ieteicams brīdināt pacientus, kuri iekšķīgi lieto retinoīdus, par psihiatrisko reakciju iespējamo risku un pazīmēm un simptomiem, kādiem ir jāpievērš uzmanība. Tāpēc *PRAC* apstiprina, ka visiem iekšķīgi lietojamajiem retinoīdiem kopā ar dažiem galvenajiem principiem ir jānorāda brīdinājums par neiropsihiatrisko traucējumu iespējamo risku. Datus ir sniegts pamatojums par to, ka informācija izotretinoīna un alitretinoīna zāļu apraksta 4.4. un 4.8. apakšpunktā ir jābūt saskaņā ar apstiprināto rezultātu, kas norādīts izotretinoīna 2003. gada pārvērtēšanas procedūras dokumenta 30. pantā.

Turklāt *PRAC* norādīja, ka pastāv ļoti ierobežoti dati par neiropsihiatriskām reakcijām pēc retinoīdu ārīgas lietošanas. Ņemot to vērā, kā arī ņemot vērā nenozīmīgo sistēmisko iedarbību pēc ārīgas lietošanas, turpmāki riska mazināšanas pasākumi nav uzskatāmi par nepieciešamiem.

Kopumā *PRAC* secināja, ka retinoīdus saturošo zāļu ieguvumu un riska attiecība joprojām ir labvēlīga, bet ir jāveic izmaiņas reģistrācijas apliecībā(-ās) gan iekšķīgi, gan ārīgi lietojamiem retinoīdiem, lai attiecīgi precīzi un konsekventi norādītu risku saistībā ar nelabvēlīgo teratogēno ietekmi un neiropsihiatriskiem traucējumiem.

***PRAC* ieteikuma pamatojums**

Tā kā:

- Farmakovigilances riska vērtēšanas komiteja (*PRAC*) ņēma vērā saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 31. pantu veikto procedūru retinoīdus saturošām zālēm;
- *PRAC* izvērtēja visus iesniegtos datus, tostarp atbildes no reģistrācijas apliecību īpašniekiem attiecībā uz šobrīd praktizēto parasto un papildu riska mazināšanas pasākumu konsekveni un efektivitāti iekšķīgi un ārīgi lietojamām retinoīdus saturošām zālēm saistībā ar teratogēno ietekmi un neiropsihiatriskiem traucējumiem. Turklāt *PRAC* vērtēja pacientu un veselības aprūpes speciālistu viedokļus attiecībā uz teratogēno risku izpratni un informētību saistībā ar retinoīdus saturošu zāļu lietošanu;
- attiecībā uz teratogēno risku *PRAC* apstiprināja, ka visi iekšķīgi lietojamie retinoīdi (acitretīns, alitretinoīns, beksarotēns, izotretinoīns un tretinoīns) ir ļoti teratogēni un tāpēc tie joprojām ir jākontrindicē grūtniecības laikā un sievietēm reproduktīvā vecumā, ja tās nelieto efektīvu kontracepciju. Ņemot vērā indikācijas un pacientu populācijas, kurās lieto acitretīnu, alitretinoīnu un izotretinoīnu, noteica, ka šo iekšķīgi lietojamo retinoīdu jebkādi ordinēšanai sievietēm reproduktīvā vecumā ir jānotiek saskaņā ar grūtniecības nepieļaušanas programmas (GNP) nosacījumiem. Ņemot vērā onkoloģiskās indikācijas, speciālista uzraudzību slimnīcā un riskam pakļauto populāciju, uzskatīja, ka tretinoīnam un beksarotēnam esošie riska mazināšanas pasākumi ir atbilstoši un samērīgi;
- *PRAC* arī secināja, ka nepieciešams turpmāk saskaņot un racionalizēt GNP pasākumus, ietverot attiecīgus izglītojošus materiālus par iekšķīgi lietojamiem retinoīdiem acitretīnu, alitretinoīnu un izotretinoīnu, lai šādos materiālos būtu pamatojoša informācija, kas jāpārrunā pacientiem un veselības aprūpes speciālistiem par risku un attiecīgiem riska mazināšanas pasākumiem;
- turklāt *PRAC* uzskatīja, ka par iekšķīgi lietojamiem retinoīdiem acitretīnu, alitretinoīnu un izotretinoīnu ir jāveic zāļu patēriņa pētījums ar papildu anketu, lai varētu novērtēt ieteikto atjaunināto riska mazināšanas pasākumu efektivitāti;
- tiešu veselības aprūpes speciālistu informēšanu, izmantojot “Vēstuli veselības aprūpes speciālistam” (VVAS) arī uzskatīja par piemērotu visiem iekšķīgi un ārīgi lietojamiem retinoīdiem;
- attiecībā uz ārīgi lietojamo retinoīdu (adapalēna, alitretinoīna, izotretinoīna, beksarotēna, tretinoīna un tazarotēna) teratogēno risku *PRAC* secināja, ka pieejamie dati liecina, ka paredzamā sistēmiskā iedarbība pēc ārīgas lietošanas ir nenozīmīga un nelabvēlīgas sekas auglim nav ticamas. Tomēr, tā kā cilvēki ir visjutīgākā suga attiecībā uz retinoīdu embriopātiju un vairāki citi faktori, piemēram, pārmērīga lietošana un bojāta ādas barjera, var veicināt palielinātu sistēmisku iedarbību, *PRAC* piekrita, ka teratogēno risku nevar pilnībā izslēgt. Tāpēc *PRAC* ieteica kontrindicēt ārīgi lietojamo retinoīdu lietošanu grūtniecības laikā un sievietēm, kuras plāno grūtniecību, ņemot vērā indikāciju dzīvību neapdraudošās iezīmes;
- attiecībā uz neiropsihiatriskiem traucējumiem *PRAC* norādīja pieejamo datu ierobežojumus un uzskatīja, ka nav iespējams noteikt iekšķīgi lietojamo retinoīdu skaidru cēloņsakarību. Tomēr, ņemot vērā pacientu mērķpopulāciju, *PRAC* atzina iespējamo psihiatrisko traucējumu

predisponēto risku un tāpēc ieteica veikt zāļu aprakstā dažas izmaiņas, piemēram, iekļaut brīdinājumus un piesardzības pasākumus, attiecīgi atspoguļojot pašreiz pieejamos pierādījumus;

- turklāt *PRAC* norādīja, ka pastāv ļoti ierobežoti dati par neiropsihiatriskām reakcijām pēc retinoīdu ārīgas lietošanas. Ņemot to vērā, kā arī ņemot vērā nenozīmīgo sistēmisko iedarbību pēc zāļu ārīgas lietošanas, *PRAC* uzskatīja, ka nav vajadzības veikt turpmākas riska mazināšanas darbības.

Ņemot vērā iepriekšminēto, *PRAC* uzskatīja, ka retinoīdus saturošo zāļu ieguvumu un riska attiecība joprojām ir labvēlīga, ja tiek veikti pieņemtie grozījumi zāļu aprakstā un riska pārvaldības plānā, ja ievēro nosacījumus reģistrācijas apliecībās un notiek attiecīga informācijas apmaiņa.

Tāpēc *PRAC* iesaka veikt izmaiņas retinoīdus saturošo zāļu reģistrācijas apliecību nosacījumos.

Cilvēkiem paredzēto zāļu komitejas (*CHMP*) atzinums

Pēc *PRAC* ieteikuma izskatīšanas *CHMP* piekrīt *PRAC* vispārējiem secinājumiem un ieteikuma pamatojumam.

CHMP precizēja, ka informācijas apmaiņas plānā ir jāievieš šāds teksts “veselības aprūpes speciālisti, kuri varētu būt iesaistīti tādu pacientu aprūpē, kurus ārstē ar retinoīdiem”.

Vispārējais secinājums

Tāpēc *CHMP* uzskata, ka retinoīdus saturošo zāļu ieguvumu un riska attiecība joprojām ir labvēlīga, ja ir veikti pieņemtie grozījumi zāļu aprakstā un riska pārvaldības plānā, ja ievēro nosacījumus reģistrācijas apliecībās un notiek attiecīga informācijas apmaiņa.

Tāpēc *CHMP* iesaka veikt izmaiņas retinoīdus saturošo zāļu reģistrācijas apliecību nosacījumos.