

Anness II

Konkluzjonijiet xjentifiċi

Konkluzjonijiet xjentifiċi

Fis'7 ta' Lulju 2016, ir-Renju Unit ta' bidu għal referenza skont l-Artikolu 31 tad-Direttiva 2001/83/KE li tirriżulta minn dejta tal-farmakovigilanza, u talab lill-PRAC biex jirrevedi l-miżuri tal-imminimizzar tar-riskju ta' rutina fis-seħh għar-retinojdi orali u topiċi sabiex jiżgura li d-dejta disponibbli u r-riskji assoċjati mal-effetti teratoġeniċi avversi u d-disturbi newropsikjatriċi huma eżatti u huma ndirizzati b'mod konsistenti fl-informazzjoni dwar il-prodott fejn xieraq u ġġustifikati minn dejta. Barra minn hekk, il-PRAC intalab jirrevedi kwalunkwe miżura tal-imminimizzar tar-riskju addizzjonali sabiex jiżgura li dawn huma ottimali f'termini tal-ghoti ta' informazzjoni u t'wassil ta' mmaniġġjar tar-riskju effettiv li huwa soġġett għal monitoraġġ xieraq. Il-PRAC intalab jivvaluta l-impatt tat'thassib ta' hawn fuq fejn jidhol il-bilanċ bejn il-benefiċċju u -'riskju ta' prodotti mediċinali li fihom ir-retinojdi u sabiex johroġ rakkomandazzjoni dwar jekk il-prodotti għandhomx jinżammu, jiġu varjati, sospizi jew revokati.

Wara li rreveda d-dejta kollha disponibbli biex jindirizza t-thassib diskuss, fit-8 ta' Frar 2018, il-PRAC adotta rakkomandazzjoni, li dak iż-żmien għet ikkunsidrata mis-CHMP, skont l-Artikolu 107k tad-Direttiva 2001/83/KE.

Sommarju ġenerali tal'evalwazzjoni xjentifika mill'PRAC

Il-PRAC irreveda d-dejta kollha disponibbli minn studji prekliniċi, dejta tal-farmakovigilanza, letteratura ppubblikata u rapporti spontanji dwar ir-riskji assoċjati mal-effetti teratoġeniċi avversi u disturbi newropsikjatriċi tar-retinojdi orali u topiċi. Barra minn hekk, il-fehmiet tal-pazjenti u tal-professjonisti tal-kura tas-saħħa fir-rigward tal-komunikazzjoni, l-għarfien u l-fehim tar-riskji tar-retinojdi waqt it-tqala u f'nisa li jistgħu johorġu tqal ġew ikkunsidrati fir-rakkomandazzjoni flimkien mal-fehmiet tagħhom dwar l-għażliet għat-titjib tal-komunikazzjoni tar-riskju.

Ir-reviżjoni tikkonferma r-riskji teratoġeniċi diġà magħrufa assoċjati mal-użu tar-retinojdi orali f'nisa tqal. Id-dejta tissuggerixxi li r-riskju ta' riżultati avversi fit'-qala huwa assoċjat b'mod aktar qawwi mar-retinojdi orali milli mar-retinojdi topiċi. Id-dejta dwar it-tossiċità riproduttiva fl-animali għar-retinojdi orali turi xejra tipika ta' embrijopatija bir-retinojdi. Id-dejta mill-bniedem dwar malformazzjonijiet kongenitali wara esponiment għal retinojdi orali turi riskju konsiderevoli ta' embrijopatija mir-retinojdi (sa 30 % tal'feti esposti); barra minn hekk huwa magħruf li madwar terz tal-pazjenti tqal esposti għar-retinojdi orali waqt it-tqala ser ikollhom abort spontanju. It-tqala hija kontraindikazzjoni assoluta għar-retinojdi orali kollha fl-UE.

Il-PRAC innota li minkejja l-introduzzjoni ta' miżuri għall-prevenzjoni fit-tqala, inklużi programmi għall-prevenzjoni fit-tqala (PPS), fl-UE, għadhom qegħdin jiġu rrapportati każijiet ta' tqala waqt kura b' retinojdi orali.

Il-konformità mal-PPP hija kruċjali għal bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju pożittiv għal dawn il-prodotti; għalhekk, l-adegwatezza tal-miżuri għall-prevenzjoni fit-tqala, inklużi l'PPPs, għar-'retinojdi orali acitretin, alitretinoin u isotretinoin għet irrieduta sabiex jiġi żgurat li l-materjal disponibbli jinkoraġġixxi b'mod effettiv l-użu tal-kontraċezzjoni, ittestjar tat-tqala regolari u responsabbiltà kondiviza bejn il-pazjenti, it-tobba u l-ispizjara biex tintlaħaq konformità mar-rakkomandazzjonijiet, u li dan jiġi kkomunikat b'mod konsistenti u effettiv għall-prodotti kollha. Barra minn hekk, bħala riżultat tar-referenza, ġew imposti studji speċifiċi fuq id-detenturi tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq sabiex tittejjel l-effettività tat-tibdil maqbul fil-PPP.

F'dan ir-rigward, il-PRAC irrakkomanda emendi fl-informazzjoni dwar il-prodott, inkluża l-armonizzazzjoni tat-twissijiet u tal-prekawzjonijiet tal-użu għar-retinojdi orali acitretin, alitretinoin u isotretinoin, sabiex jiġi rifless ir-riskju teratoġeniku assoċjat mal-użu tagħhom u komunikazzjoni lill-professjonisti tal-kura tas-saħħa permezz ta' komunikazzjoni diretta għall-professjonisti tal-kura tas-saħħa. Barra minn hekk, il-PRAC irrakkomanda tibdil fil-materjal edukattiv għar-retinojdi orali (acitretin,

alitretinoin u isotretinoin) sabiex jiġi żgurat li l-professjonisti tal-kura tas-saħħa u l-pazjenti jiġu infurmati dwar ir-riskji assoċjati mar-retinojdi orali (acitretin, alitretinoin u isotretinoin) f'nisa tqal u f'nisa li jistgħu jorhorgu tqal u dwar il-miżuri meħtieġa sabiex jiġi mminimizzat ir-riskju. Dawn jinkludu kard ta' tfakkira tal-pazjent, lista ta' kontroll/formola ta' rikonoxximent tat-tabib u lista ta' kontroll tal-ispizjar li jiżguraw il-fehim u l-għarfien tal-preskriventi u tal-pazjenti dwar ir-riskji. Il-PRAC irrakkomanda wkoll li l-materjal edukattiv jiġi ddistribwit permezz ta' kanali elettronici bhall-kodiċijiet QR, u siti web sabiex isir użu aħjar tat-teknoloġija eżistenti filwaqt li tiġi kkunsidrata l-popolazzjoni ta' pazjenti żgħażaġh li jużaw dawn il-prodotti.

Il-PRAC irrikonoxxa li l-implimentazzjoni tal-elementi li ġejjin tal-PPP jeħtieġ li jiġu kkunsidrati u maqbula fuq livell nazzjonali sabiex jiġu kkunsidrati s-sistemi tal-kura tas-saħħa differenti fl-UE:

- L-implimentazzjoni ta' regola ta' validità tal-preskrizzjoni ta' 7 ijiem, sabiex ma jkunx hemm impatt fuq il-leġiżlazzjoni nazzjonali eżistenti fejn teżisti validità ta' 7 ijiem;
- Firma tal-pazjent tal-lista ta' kontroll/formola ta' rikonoxximent tat-tabib;
- Tixrid tal-kard ta' tfakkira tal-pazjent;
- Lista ta' kontroll tal-ispizjar;
- Inkluzjoni tal-iskeda ta' appuntamenti fil-kard ta' tfakkira tal-pazjent;
- L-għażla ta' pittogramma/simbolu biex takkumpanja l-kliem ta' twissija ġo kaxxa u li għandha tiġi inkluża fit-tfakkira viżwali fuq il-pakkett ta' barra sabiex twissi lill-pazjenti dwar il-ħsara lit-tarbija fil-ġuf u l-ħtieġa għal kontraċezzjoni effettiva meta jintuża l-prodott mediċinali.

Il-PRAC ikkunsidra li minħabba l'indikazzjonijiet onkoloġici ta' tretinoin orali u bexarotene orali, miżuri tal-imminimizzar tar-riskju ulterjuri (RMMs) għal dawn il-prodotti fir-rigward tal-effetti teratoġeniċi, bħat-tishiħ tal-informazzjoni dwar il-prodott (PI) u miżuri tal-imminimizzar tar-riskju addizzjonali (aRMMs) ma jipprovdur valur miżjud minħabba l-immaniġġjar speċjalista, il-popolazzjoni f'riskju u n-natura tal'marda.

Il-PRAC innota li l-esponiment sistemiku huwa negligibbli wara applikazzjoni topika tar-retinojdi u li dan ma jidherx li jiġi affettwat sa grad klinikament sinifikanti mis-severità jew mil-limitu tal-marda tal-ġilda. Hemm ukoll nuqqas ta' studji li jeżaminaw l-effetti tat-tqala fil-bniedem fuq l-assorbiment sistemiku tar-retinojdi topici. Madankollu, kien hemm kunsens li bosta fatturi oħra jistgħu jikkontribwixxu għal esponiment sistemiku miżjud u għalhekk ir-riskju ma jistax jiġi eskluż.

Minħabba li l-bnedmin huma l-aktar speċi sensittiva fir-rigward tat-tossiċità mir-retinojdi u meta jiġu kkunsidrati l-limitazzjonijiet tad-dejta disponibbli fir-rigward tal-fehim tal-assorbiment sistemiku u anki r-riskji possibbli, il-PRAC, jikkunsidra li huwa xieraq li jittiehed approċċ ta' prekawzjoni kbira. L-indikazzjonijiet għarretinojdi topici mhumiex ta' periklu għall-ħajja u m'hemm l-ebda ħtieġa klinika assoluta għall-kura waqt it-tqala u t-tqala għandha tiġi eskluża qabel il-preskrizzjoni. Għalhekk, il-PRAC jikkonkludi li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tar-retinojdi topici fit-tqala mhuwiex favorevoli, u għalhekk jirrakkomanda li l-użu tar-retinojdi topici għandu jiġi kontra-indikat waqt it-tqala u f'nisa li qegħdin jipplanaw tqala.

Il-PRAC jirrikonoxxi li d-dejta disponibbli fir-rigward tar-retinojdi u l-okkorrenza ta' disturbi newropsikjatriċi għandha numru ta' limitazzjonijiet importanti li jipprekludu l-istabbiliment ta' assoċjazzjoni kawżali ċara. Madankollu, il-PRAC jikkunsidra li d-dejta mill-pazjenti pprezentata f'serje ta' każijiet, rapporti tal-każijiet spontani u esperjenzi individwali tal-pazjenti titqies bħala importanti ħafna. Għalkemm ir-riskju sottostanti ta' disturbi psikjatriċi fil-popolazzjonijiet tal-pazjent jista' jkun konsiderevoli, huwa rakkomandat li l-pazjenti li qegħdin jieħdu retinojdi orali jiġu mwissija dwar ir-riskju potenzjali ta' reazzjonijiet psikjatriċi u s-sinjali u s-sintomi li għandhom joqogħdu attenti għalihom.

Għalhekk, il-PRAC jaqbel li r-retinojdi orali kollha għandhom jinkludu twissija dwar ir-riskju potenzjali ta' disturbi newropsikjatriċi f'konformità ma' xi prinċipji ewlenin. Id-dejta tappoġġja li għal isotretinoin u alitretinoin, l-informazzjoni f'sezzjoni 4.4 u 4.8, tal-SmPC, għandha tkun konformi mar-risultat maqbul tar-referenza tal-2003 tal-Art 30 għal isotretinoin.

Il-PRAC jinnota wkoll id-dejta limitata hafna fir-rigward tar-reazzjonijiet newropsikjatriċi wara għoti topiku tar-retinojdi. Minhabba dan u l-esponiment sistemiku negligibbli wara għoti topiku, mhi meqjusa meħtieġa l-ebda attività tal-imminimizzar tar-riskju ulterjuri.

B' mod globali, il-PRAC jikkonkludi li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju ta' prodotti mediċinali li fihom ir-retinojdi jibqa' favorevoli, iżda li l-awtorizzazzjoni(jiet) għat-tqegħid fis-suq għandhom jiġu varjati kemm għar-retinojdi orali kif ukoll topiċi sabiex jiġi żgurat li r-riskji assoċjati mal-effetti teratoġeniċi avversi u disturbi newropsikjatriċi jiġu indirizzati b' mod eżatt u konsistenti, kif xieraq.

Raġunijiet għar'rakkomandazzjoni tal-PRAC

Billi,

- Il-Kumitat dwar il-Valutazzjoni tar-Riskji tal-Farmakoviġilanza (PRAC) ikkunsidra l-proċedura skont l-Artikolu 31 tad-Direttiva 2001/83/KE għall-prodotti mediċinali li fihom ir-retinojdi.
- Il-PRAC ikkunsidra t-totalità tad-dejta ppreżentata, inklużi tveġibiet mid-detenturi tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq fir-rigward tal-konsistenza u l-effettività tal-miżuri tal-imminimizzar tar-riskju ta' rutina eżistenti u addizzjonali għall-prodotti mediċinali li fihom retinojdi orali u topiċi fir-rigward tal-effetti teratoġeniċi u d-disturbi newropsikjatriċi. Barra minn hekk, il-PRAC ikkunsidra l-fehmiet tal-pazjenti u tal-professjonisti tal-kura tas-saħħa fir-rigward tal-fehim u tal-għarfien tagħhom tar-riskju teratoġeniku assoċjat mal-użu ta' mediċini li fihom ir-retinojdi.
- Fir-rigward tar-riskju teratoġeniku, il-PRAC ikkonferma li r-retinojdi orali kollha (acitretin, alitretinoin, bexarotene, isotretinoin u tretinoin) huma teratoġeniċi hafna u għalhekk għandhom jibqgħu jiġu kontraindikati waqt it-tqala jew f'nisa li jistgħu joħorġu tqal sakemm ma jkunux qegħdin jużaw kontraċezzjoni effettiva. Minhabba l-indikazzjonijiet u l-popolazzjonijiet tal-pazjenti li jużaw acitretin, alitretinoin u isotretinoin, ġie kkunsidrat li kwalunkwe użu ta' dawn ir-retinojdi orali f'pazjenti nisa f'riskju ta' tqala għandu jkun f'konformità mal-kundizzjonijiet ta' programm għall-prevenzjoni fit-tqala (PPP). Għal tretinoin u bexarotene, ġie kkunsidrat li fid-dawl tal-indikazzjonijiet onkoloġiċi, l-immaniġġjar ta' speċjalista f'ambjent ta' sptar u l-popolazzjoni f'riskju, li l-imminimizzar tar-riskju eżistenti kien xieraq u proporzjonat.
- Il-PRAC ikkonkluda wkoll li kien hemm htieġa għal aktar armonizzazzjoni u ssimplifikar tal-miżuri fil-PPP inkluż materjal edukattiv assoċjat għar-retinojdi orali acitretin, alitretinoin u isotretinoin sabiex jiġi żgurat li dawn ikunu ottimali biex jappoġġjaw diskussjonijiet bejn il-pazjenti u l-professjonisti tal-kura tas-saħħa dwar ir-riskji u l-miżuri tal-imminimizzar tar-riskju assoċjati.
- Il-PRAC ikkunsidra wkoll li għar-retinojdi orali acitretin, alitretinoin u isotretinoin għandu jsir studju dwar l-użu magħmul mill-mediċina bi sħarriġ komplementari sabiex jivvaluta l-effettività tal-miżuri tal-imminimizzar tar-riskju aġġornati proposti.
- Komunikazzjoni diretta għall-professjonisti tal-kura tas-saħħa (DHPC) ukoll ġiet ikkunsidrata xierqa għar-retinojdi orali u topiċi kollha.
- Fir-rigward tar-riskju teratoġeniku tar-retinojdi topiċi (adapalene, alitretinoin, isotretinoin, tretinoin u tazarotene), il-PRAC ikkonkluda li d-dejta disponibbli turi li wara applikazzjoni topika, l-esponiment sistemiku mistenni li jkun negligibbli u aktarx ma jirriżultax f'risultati fetali avversi. Madankollu,

minhabba li l-bnedmin huma l-aktar speċi sensitiva għall-embrijopatija mir-retinojdi u li diversi fatturi ohra jistgħu jikkontribwixxu għal esponiment sistemiku miżjud, bħal użu eċċessiv u barriera tal-ġilda li ssirilha l-ħsara, il-PRAC qabel li r-riskju teratoġeniku ma jistax jiġi eskluż kompletament. Għalhekk il-PRAC irrakkomanda li l-użu tar-retinojdi topiċi għandu jiġi kontraindikant waqt it-tqala u f'nisa li qegħdin jipplanaw tqala minhabba n-natura mhux ta' periklu għall-hajja tal-indikazzjonijiet.

- Fir-rigward tad-disturbi newropsikjatriċi, il-PRAC innota l-limitazzjonijiet tad-dejta disponibbli u kkunsidra li ma setgħetx tiġi stabbilita relazzjoni kawżali ċara mar-retinojdi orali. Madankollu, meta tiġi kkunsidrata l-popolazzjoni tal-pazjent fil-mira, il'PRAC irrikonoxxa r-riskju sottostanti possibbli tad-disturbi psikjatriċi, u għalhekk irrakkomanda xi tibdil fl-informazzjoni dwar il-prodott bħal twissijiet u prekawzjonijiet u sabiex il-livell attwali tal-evidenza disponibbli jiġi rifless b'mod xieraq.
- Barra minn hekk, il-PRAC innota d-dejta limitata ħafna fir-rigward tar-reazzjonijiet newropsikjatriċi wara għoti topiku tar-retinojdi. Minhabba dan u l-esponiment sistemiku negligibbli wara għoti topiku, il-PRAC ikkunsidra li mhi meqjusa meħtieġa l-ebda attività tal-imminizzar tar-riskju ulterjuri.

Fid-dawl ta' dak li ntqal hawn fuq, il-PRAC jikkunsidra li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodotti mediċinali li fihom ir-retinojdi jibqa' favorevoli soġġett għall-emendi maqbula fl-informazzjoni dwar il-prodott u l-pjan ta' ġestjoni tar-riskju, il-kundizzjonijiet għall-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq u l-komunikazzjoni relatata.

Konsegwentement, il-PRAC irrakkomanda l-varjazzjoni tat-termini tal-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq għall-prodotti mediċinali li fihom ir-retinojdi.

Opinjoni tas'CHMP

Wara li rreveda r-rakkomandazzjoni tal-PRAC, is-CHMP jaqbel mal-konkluzjonijiet u mar-raġunijiet globali tal-PRAC għal rakkomandazzjoni.

Is-CHMP iċċara li l-pjan ta' komunikazzjoni għandu jiġi mmodifikat biex jgħid "professjonisti tal-kura tas-saħħa li jistgħu jiġu involuti fil-ġestjoni ta' pazjenti kkurati bir-retinojdi".

Konkluzjoni globali

Is-CHMP, bħala konsegwenza, jikkunsidra li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodotti mediċinali li fihom ir-retinojdi jibqa' favorevoli soġġett għall-emendi maqbula fl-informazzjoni dwar il-prodott fil-pjan ta' ġestjoni tar-riskju, il-kundizzjonijiet għall-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq u l-komunikazzjoni relatata.

Għalhekk is-CHMP jirrakkomanda l-varjazzjoni tat-termini tal-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq tal-prodotti mediċinali li fihom ir-retinojdi.