

II lisa
Teaduslikud järeldused

Teaduslikud järeldused

Euroopa Komisjon algatas 4. aprillil 2019 direktiivi 2001/83/EÜ artikli 31 kohase menetluse ja palus ravimiohutuse riskihindamise komiteel hinnata eespool nimetatud küsimuste mõju östradioli (0,01 massi-%) sisaldavate toopiliste ravimite kasulikkuse ja riski suhtele ning soovitada, kas nende ravimite müügiluba (-load) tuleb säilitada, muuta, peatada või tühistada.

Ravimiohutuse riskihindamise komitee võttis 16. jaanuaril 2020 vastu soovitusel, mida arutas inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm kooskõlas direktiivi 2001/83/EÜ artikliga 107k.

Ravimiohutuse riskihindamise komitee teadusliku hindamise üldkokkuvõte

Nende ravimite toimeaine on sünteetiline 17β-östradiol, mis on keemiliselt ja bioloogiliselt identne inimese endogeense östradioliga, mis tagab naise esmaste ja teiseste sugutunnuste olemasolu. Vaginaalse manustamise järel imendub östradiol tupeepiteeli, kus põhjustab pinna- ja vahekihi rakkude arvu suurenemist ja vähendab basaalkihi rakkude arvu. Ravim on näidustatud menopausiaegse tupeatroofia või genitourinaarse sündroomi sümptomite leevendamiseks. Genitourinaarne sündroom on määratletud kui östrogeeni ja muude suguhormoonide sisalduse vähenemisega seotud sümptomite ja tunnuste kompleks, mis hõlmab suurte/väikeste häbememokkade, kõdisti, tupeesiku / tupe sissekäigu, tupe, kusiti ja põie muutusi.

Läbivaatamise algatamise täiendav põhjus olid andmed, et 100 µg/g östradioli sisaldavate ravimite vaginaalse manustamise järel esines östradioli suur kontsentratsioon plasmas (võrreldav süsteemse hormoonasendusravi ravimitega saavutatava östradiolikontsentratsiooniga), mis ületas kirjanduses avaldatud seerumi menopausijärgse östradiolisalduse referentsvahemiku väärtusi (10...50 pg/ml).

Euroopa Komisjon algatas 4. aprillil 2019 direktiivi 2001/83/EÜ artikli 31 kohase menetluse ja palus ravimiohutuse riskihindamise komiteel hinnata eespool nimetatud küsimuste mõju östradioli (0,01 massi-%) sisaldavate toopiliste ravimite kasulikkuse ja riski suhtele ning soovitada, kas asjaomased müügiload tuleb säilitada, muuta, peatada või tühistada.

Käesolev menetlus hõlmab ainult östradioli (0,01 massi-%) sisaldavaid toopilisi ravimeid (kreem, emulsioon).

Neid ravimeid turustatakse Austrias, Bulgaarias, Eestis, Horvaatias, Leedus, Lätis, Saksamaal, Slovakkias, Tšehhi Vabariigis ja Ungaris.

9. detsembril 2019 esitas üks müügiloa hoidjatest (Dr. August Wolff GmbH & Co. KG Arzneimittel) üksikasjalikud põhjendused ravimiohutuse riskihindamise komitee järelduste ülevaatamiseks seoses farmakokineetika uuringu (uuring SCO 5109) järeldustega, hormoonasendusravi ravimite põhiteabe kohalduvusega östradioli (0,01 massi-%) sisaldavate toopiliste ravimite ravimiteabe suhtes ja ravimiohutuse riskihindamise komitee soovitatavate riskivähendusmeetmete proportsionaalsusega.

Kõigi kättesaadavate andmete alusel jäi ravimiohutuse riskihindamise komitee pärast ülevaatamise põhjenduste põhjalikku hindamist endiselt arvamusele, et östradioli (0,01 massi-%) sisaldavate toopiliste ravimite ühekordse manustamise järel tekkiv normaalset menopausijärgset vahemikku ületav östradioli süsteemne ekspositsioon tekitab suuri kahtlusi seoses nende ravimite ohutusriskidega, sest olemasolevate andmete põhjal ei saa välistada östradioli süsteemse ekspositsiooniga seotud kõrvaltoimeid.

Täheldati östradioli süsteemse kontsentratsiooni olulist suurenemist – kuni 5 korda üle östradioli menopausijärgse seerumikontsentratsiooni referentsvahemiku (10...20 pg/ml) ülempiiri ja ka

suurenemist üle referentsvahemiku ülempiiri 50 pg/ml. Lisaks täheldati östradioli suurenenud, menopausiaegset taset ületavat kontsentratsiooni kuni 36 tunni jooksul pärast manustamist.

Kuigi kättesaadavad andmed on piiratud, sest ravimitega ei ole tehtud annuse määramise uuringuid ja efektiivsuse toetuseks on tehtud ainult üks platseebokontrolliga kliiniline uuring piiratud patsiendirühmas ja piiratud kasutusaja jooksul (4 nädalat), peetakse ravimi efektiivsust heakskiidetud näidustusel 4-nädalase ravi jooksul kasutamisel platseeboga võrreldes piisavalt tõendatuks.

Kuigi turustamisjärgne ekspositsioon ravimiga on olnud suur, ei saa üksikute ohutusaruannete ja väheste teatatud juhtude põhjal teha ohutusprofiiliga seoses kindlaid ohutusjärelduksi üle 4-nädalase ravi kohta.

Seda ei saa siiski tõlgendada kui kinnitust, et risk puudub. Arvestades nende ravimite olemust (toopilised) ja et neid on turustatud aastakümneid, võib eeldada kõrvaltoimete ulatuslikku alateatamist. Enamik 0,01 massi-% östradioliga ravitud patsientidest on eeldatavalt eakad ja neil esinevad kaasuvad haigused, mis võib vähendada tõenäosust, et tuvastatakse ja teatatakse östradioli ekspositsiooniga potentsiaalselt seotud kõrvaltoimed.

Andmebaasis Eudravigilance tuvastati 0,01 massi-% östradioli kreemi toopilise manustamise järel teatatud süsteemsete kõrvaltoimete juhud.

Rasketest reaktsioonidest teatati nendel juhtudel peamiselt seoses riskidega, mida teadaolevalt seostatakse östradioli kasutamisega süsteemses hormoonasendusravis (rinnavähk, tserebrovaskulaarsed tüsistused ja endomeetriumi paksenemine). Enamikul juhtudel kasutati suure kontsentratsiooniga östradioli kreemi pikaajaliselt ka koos samaaegse süsteemse hormoonasendusraviga. Ei saa siiski välistada östradioli vaginaalse kreemi potentsiaalselt täiendavat toimet hormoonasendusravi riskidele.

Juhtumiteade enamiku korral kaasneb mitu segavat asjaolu ning ei saa välistada süsteemseid kõrvaltoimeid, mis on seotud ainult nende vaginaalsete ravimite kasutamisega, mis sisaldavad 100 µg/g östradioli. Arvestades eriti toopiliste ravimite korral teadaolevat kõrvaltoimete alateatamist ja sihtpopulatsiooni (menopausijärgses eas naised, kes kasutavad samal ajal paljusid muid ravimeid ja kellel on riskitegurid), ei saa segavate asjaoludeta teadete puudumist selgitada riski puudumisena. Peale selle on huvitavate sündmuste (nt kartsinoomide) signaale keerukas tuvastada, eelkõige piiratud andmekogumis. Kuigi praegu olemasolevate teatatud andmete põhjal ei tuvastatud asjakohaseid uusi ohutusprobleeme, ei saa nende andmete vähesust arvestades teha kindlaid järelduksi 0,01 massi-% östradioli sisaldavate toopiliste ravimite müügiloajärgse ohutuse kohta.

Ka kirjanduses on ohutusandmeid väga harva. Ainsas uuringus (SCO 5174), milles tuvastati 83 mitterasket kõrvaltoimet 29 ravitava patsiendil 51st, oli uuringu kestus ainult 4 nädalat. Peale selle ei ole dokumenteeritud pikaajaline ekspositsioon 0,01 massi-% östradioli sisaldavate toopiliste ravimitega. Enamik olemasolevaid uuringuid keskendus väikeses annuses östradioli sisaldavatele ravimitele, mille omadused olid teistsugused kui suurema östradiolisaldusega ravimitel. Kuigi kirjandusülevaates ei leitud uusi ohutusprobleeme, puudub siiski ohustusteave 0,01 massi-% östradioli sisaldavate toopiliste ravimite pikaajalise kasutamise kohta.

Ravimiohutuse riskihindamise komitee konsulteeris günekoloogidest ja patsientide esindajatest koosneva ajutise eksperdirühmaga seoses nende ravimite kliinilise kasutamise ja kasutuskestusega. Eksperdid nõustusid üldiselt, et östradioli sisaldavad toopilised suure tugevusega ravimid on (kui neid kasutatakse üldse) tupeatroofia ravis menopausijärgses eas naistel piiratud kasutusega ravimeetod, mille kasulikkus ja riskid on väikese kontsentratsiooniga toopiliste ravimitega võrreldes määratud. Peale selle olid eksperdid arvamusel, et nende suure kontsentratsiooniga toopiliste ravimite kasutamist tuleb piirata maksimaalselt 4 nädalaga, eriti arvestades saavutatavat süsteemset ekspositsiooni ja väga piiratud andmeid pikaajalise kasutamise ohutusprofiili kohta.

Arvestades eespool esitatud asjaolusid, eriti östradioli süsteemse ekspositsiooniga seotud kõrvaltoimete raskust (nt venoosse trombemboolia, insuldi, munasarjavähi, endomeetriumi vähi risk) ning nende ravimite kavandatud toopilist toimet ja näidustust (östrogeenivaegusest tingitud tupeatroofia sümptomite toopiline ravi), jäi ravimiohutuse riskihindamise komitee seisukohale, et nende ravimite kasutamine peab piirduma ühe kuni 4-nädalase ravikorraga.

Kui sümptomid püsivad üle 4 nädala, peab kaalutlema muid ravimeetodeid.

Ravimiohutuse riskihindamise komitee hindas ka ravimi pakendi suurusi ja järeldas, et 25 g pakendist piisab 4-nädalaseks ravikuuriks. Üle 25 g pakendid võivad tingida ravimi kasutamise üle 4 nädala ja seega ei tohi nendele pakendisuurustele anda müügiluba.

Ravimiohutuse riskihindamise komitee nõudis ka ravimiteabe uuendamist, et arvestada praegu teadaolevat kliinilist ohutusteavet östrogeeni sisaldavate vaginaalsete ravimite kohta, mille korral östrogeeni süsteemne ekspositsioon on üle normaalse menopausijärgse vahemiku, eriti seoses seonduvate riskidega (nt trombemboolilised tüsistused ning rinna- ja endomeetriumi vähid). Ravimiteabe peab nende vaginaalsete östrogeeni sisaldavate ravimite korral, mille korral on östrogeeni süsteemne ekspositsioon üle normaalse menopausijärgse vahemiku, järgima hormoonasendusravi ravimite põhiteavet. Nende ravimite kohta teatatud kõrvaltoimete ja hormoonasendusravi klassitoimena täheldatud kõrvaltoimete eristamist ravimi omaduste kokkuvõtte lõigus 4.8 peeti ravimiteabes piisavalt selgeks.

Ravimiohutuse riskihindamise komitee nõudis raamis hoiatuse lisamist ravimi välis- ja sisepakendile, et teadvustada tervishoiutöötajatele ja patsientidele ravimi 4-nädalast kasutuspiirangut. Peale selle peab tugevus olema esitatud kujul „mikrogrammi/grammi kreemi/emulsiooni kohta“.

Samuti lepiti kokku, et koostatakse tervishoiutöötajate teatis koos teabeedastuskavaga, et teatada asjaomastele tervishoiutöötajatele uued soovitused ja riskivähendusmeetmed.

Ravimiohutuse riskihindamise komitee soovitusel alused

Arvestades, et

- ravimiohutuse riskihindamise komitee arutas direktiivi 2001/83/EÜ artikli 31 kohast menetlust östradioli (0,01 massi-%) sisaldavate toopiliste ravimite kohta.
- Ravimiohutuse riskihindamise komitee vaatas läbi kõik esitatud andmed seoses östradioli süsteemsest imendumisest tingitud kõrvaltoimete riskiga. See hõlmab müügiluba hoidjate esitatud andmeid, avaldatud kirjandust, spontaanseid teateid ning günekoloogidest ja patsientide esindajatest koosneva ajutise eksperdirühma arvamust. Ravimiohutuse riskihindamise komitee arutas ka ühe müügiluba hoidja (Dr. August Wolff GmbH & Co. KG) esitatud ravimiohutuse riskihindamise komitee soovitusel ülevaatamise taotluse aluseid.
- Ravimiohutuse riskihindamise komitee oli arvamusel, et östradioli (0,01 massi-%) sisaldavate toopiliste ravimite efektiivsus östrogeenivaegusest tingitud tupeatroofia sümptomite ravis menopausijärgses eas naistel on 4-nädalase ravi jooksul platseeboga võrreldes piisavalt tõendatud.
- Kätesaadavate andmete põhjal järeldas ravimiohutuse riskihindamise komitee, et östradioli (0,01 massi-%) sisaldavate toopiliste ravimite kasutamise järel tekib normaalset menopausijärgset vahemikku ületav süsteemne ekspositsioon, mis vajab riskivähendusmeetmete võtmist.

- Ravimiohutuse riskihindamise komitee märkis, et ohutuse ja efektiivsuse andmed östradioli (0,01 massi-%) sisaldavate toopiliste ravimite üle 4-nädalase ja korduva kasutamise kohta puuduvad või on äärmiselt piiratud. Arvestades andmete piiratust, nende ravimite korral esinevat normaalset menopausijärgset vahemikku ületavat östradioli süsteemset ekspositsiooni ja östrogeeni süsteemse ekspositsiooni riske, tohib neid ravimeid kasutada ainult ühekordseks kuni 4-nädalaseks raviks.
- Ravimiohutuse riskihindamise komitee järeldas ka, et ravimiteavet peab uuendama, et arvestada praegu teadaolevat kliinilist ohutusteavet vaginaalsete östrogeeni sisaldavate ravimite kohta, mille korral östrogeeni süsteemne ekspositsioon on üle normaalse menopausijärgse vahemiku, eriti seoses tromboembooliliste tüsistuste ning rinna- ja endomeetriumi riskidega.
- Pikaajalise või korduva kasutamise riski minimeerimiseks ja tagamiseks, et patsiendid järgivad soovitatavat kasutuskestust, ei tohi ravimi pakendi maksimaalne suurus ületada 25 g.
- Ravimiohutuse riskihindamise komitee järeldas, et ravimiteavet tuleb uuendada, et teadvustada kasutajatele nende ravimite tugevust ja ravi maksimaalset kestust. Lisaks lepiti kokku, et koostatakse piiratud kasutust ja hoiatusi rõhutav tervishoiutöötajate teatis ning selle levitamise ajakava.

Arvestades eespool esitatut, järeldas ravimiohutuse riskihindamise komitee taasläbivaatamisel Dr. August Wolff GmbH & Co. KG esitatud üksikasjalike põhjenduste alusel, et östradioli (0,01 massi-%) sisaldavate toopiliste ravimite kasulikkuse ja riski tasakaal on soodne, kui tehakse käesolevas soovitusel kirjeldatud muudatused ravimiteabesse ja võetakse muud riskivähendusmeetmed.

Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühma seisukoht

Olles tutvunud ravimiohutuse riskihindamise komitee soovitusel, nõustus inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm komitee üldiste teaduslike järeldustega ja soovitusel alustega.

Üldised järeldused

Seega leiab inimravimite komitee, et östradioli (0,01 massi-%) sisaldavate toopiliste ravimite kasulikkuse ja riski tasakaal on soodne, kui ravimiteabesse tehakse eespool kirjeldatud muudatused.

Seetõttu soovib inimravimite komitee muuta östradioli (0,01 massi-%) sisaldavate toopiliste ravimite müügilubade tingimusi.