

Příloha II

Vědecké závěry

Vědecké závěry

Dne 7. července 2016 zahájila Velká Británie na základě farmakovigilančních údajů postup podle článku 31 směrnice 2001/83/ES a požádalo výbor PRAC, aby přezkoumal rutinní opatření k minimalizaci rizik, která jsou zavedena pro perorální a lokální retinoidy. Cílem je zajistit, aby dostupné údaje a rizika spojená s nežádoucími teratogenními účinky a neuropsychiatrickými poruchami byly přesně a důsledně zohledněny v informacích o přípravku, je-li to na základě údajů vhodné a odůvodněné. Výbor PRAC byl navíc požádán, aby přezkoumal veškerá další opatření k minimalizaci rizik, aby byla zajištěna optimální úroveň poskytování informací a zavedení účinného řízení rizik, která jsou předmětem příslušného sledování. Výbor PRAC byl požádán o posouzení dopadu výše uvedených obav na poměr přínosů a rizik léčivých přípravků obsahujících retinoidy a vydal doporučení ohledně toho, zda má být registrace přípravků zachována, pozměněna, pozastavena nebo zrušena.

Po přezkoumání všech dostupných údajů týkajících se zmíněných obav výbor PRAC dne 8. února 2018 přijal doporučení, které bylo následně posouzeno výborem CHMP v souladu s článkem 107k směrnice 2001/83/ES.

Celkové shrnutí vědeckého hodnocení provedeného výborem PRAC

Výbor PRAC přezkoumal všechna dostupná data z preklinických studií, farmakovigilanční údaje, publikovanou literaturu a spontánní hlášení o rizicích v souvislosti s nežádoucími teratogenními účinky a neuropsychiatrickými poruchami způsobenými perorálními a lokálními retinoidy. Kromě toho byly v doporučení zohledněny názory pacientů a zdravotnických pracovníků týkající se komunikace, povědomí a porozumění, pokud jde o rizika retinoidů během těhotenství a u žen, které mohou otěhotnět, spolu s jejich názory na možnosti zlepšení sdílení informací o rizicích.

Přezkum potvrzuje již známá teratogenní rizika spojená s používáním perorálních retinoidů u těhotných žen. Data naznačují, že riziko nežádoucích výsledků těhotenství je ve větší míře spojeno s perorálními než lokálními retinoidy. Údaje o reprodukční toxicitě u zvířat v souvislosti s perorálními retinoidy dokládají typický obraz retinoidní embryopatie. Údaje u lidí o vrozených malformacích po expozici perorálnímu retinoidu prokazují významné riziko retinoidní embryopatie (až u 30 % vystavených plodů) a navíc je známo, že u přibližně jedné třetiny těhotných pacientek vystavených perorálním retinoidům během těhotenství dojde ke spontánnímu potratu. V EU je těhotenství absolutní kontraindikací pro všechny perorální retinoidy.

Výbor PRAC konstatoval, že navzdory zavedení preventivních opatření týkajících se těhotenství, včetně programů prevence početí, jsou v EU stále hlášeny případy otěhotnění během léčby perorálním retinoidem.

Dodržování programu prevence početí je zásadní pro příznivý poměr přínosů a rizik pro tyto přípravky. Proto byla přezkoumána přiměřenost preventivních opatření týkajících se těhotenství, včetně programů prevence početí, v souvislosti s perorálními retinoidy acitretin, alitretinoin a isotretinoin, aby se zajistilo, že dostupné materiály účinně podporují používání antikoncepce, pravidelné těhotenské testy a sdílenou odpovědnost mezi pacienty, lékaři a lékárníky v rámci dodržování doporučení a že informace o těchto opatřeních jsou důsledně a účinně sdílena u všech přípravků. Dále bylo držitelům rozhodnutí o registraci jako výsledek postupu přezkoumání uloženo provést zvláštní studie k posouzení účinnosti schválených změn v programech prevence početí.

V tomto ohledu doporučil výbor PRAC změnu informací o přípravku, včetně harmonizace upozornění a opatření v souvislosti s používáním perorálních retinoidů acitretin, alitretinoin a isotretinoin tak, aby zohledňovaly teratogenní riziko spojené s použitím těchto léčiv a komunikaci se zdravotnickými pracovníky prostřednictvím přímého sdělení pro zdravotnické pracovníky. Výbor PRAC navíc

doporučil změny edukačních materiálů týkajících se perorálních retinoidů (acitretin, alitretinoin a isotretinoin), aby byli zdravotničtí pracovníci a pacienti informováni o rizicích spojených s perorálními retinoidy (acitretin, alitretinoin a isotretinoin) u těhotných žen a žen, které mohou otěhotnět a o opatřeních nezbytných k minimalizaci rizika. Edukační materiály zahrnují kartičku pro pacienta, kontrolní seznam a informovaný souhlas pro lékaře, brožuru pro pacienta a kontrolní seznam/informace pro lékárníka. Tyto materiály mají zajistit porozumění a povědomí předepisujících lékařů a pacientů o rizicích. Výbor PRAC rovněž doporučil distribuovat vzdělávací materiály prostřednictvím elektronických kanálů, jako jsou kódy QR a internetové stránky, aby byly lépe využity stávající technologie s ohledem na mladou populaci pacientů užívající tyto přípravky.

Výbor PRAC uznal, že je nutné zvážit a na vnitrostátní úrovni odsouhlasit zavedení těchto prvků programu prevence početí s cílem zohlednit různé systémy zdravotní péče v EU:

- zavedení pravidla o platnosti lékařského předpisu po dobu 7 dnů, aby nedošlo k ovlivnění stávajících vnitrostátních právních předpisů, pokud by toto pravidlo bylo v rozporu s nimi
- podpis pacienta na informovaném souhlasu pro lékaře,
- kartička pro pacienta,
- kontrolní seznam/informace pro lékárníka,
- zahrnutí tabulky s návštěvami u lékaře do kartičky pro pacienta,
- možnost piktogramu/symbolu, který je uveden společně s upozorněním v rámečku a je součástí vizuálního upozornění na vnějším obalu, které upozorňuje pacienty na možné poškození nenarozeného dítěte a nutnost účinné antikoncepce při používání tohoto léčivého přípravku.

Výbor PRAC usoudil, že vzhledem k onkologickým indikacím perorálního tretinoinu a perorálního bexarotenu by další opatření k minimalizaci rizik pro tyto přípravky týkající se teratogenních účinků, jako je uvedení dalších podrobností do informací o přípravku a dodatečná opatření k minimalizaci rizik vzhledem ke specializované léčbě, ohrožené populaci a povaze onemocnění nepřinesly přidanou hodnotu.

Výbor PRAC konstatoval, že po lokální aplikaci retinoidů je systémová expozice zanedbatelná a že se zdá, že není klinicky významně ovlivněna závažností nebo rozsahem onemocnění kůže. Rovněž chybí studie zkoumající účinky těhotenství u lidí na systémovou absorpci lokálních retinoidů. Výbor se však shodl na tom, že ke zvýšené systémové expozici může přispět několik dalších faktorů, a proto nelze uvedené riziko vyloučit.

Vzhledem k tomu, že lidé jsou nejcitlivějším druhem s ohledem na toxicitu retinoidů, a vzhledem k omezením dostupných údajů, pokud jde o pochopení systémové absorpce, a rovněž vzhledem k možným rizikům považuje výbor PRAC za vhodné zvolit velmi obezřetný přístup. Indikace pro lokální retinoidy nejsou život ohrožující a neexistuje absolutní klinická potřeba léčby během těhotenství. Před předepsáním těchto léčiv by tedy mělo být vyloučeno těhotenství. Výbor PRAC dospěl k závěru, že poměr přínosů a rizik lokálních retinoidů v těhotenství není příznivý, a proto doporučuje, aby použití lokálních retinoidů bylo kontraindikováno během těhotenství a u žen plánujících těhotenství.

Výbor PRAC uznává, že dostupné údaje týkající se perorálních retinoidů a výskytu neuropsychiatrických poruch mají řadu významných omezení, která vylučují stanovení jednoznačné kauzální souvislosti. Výbor PRAC se nicméně domnívá, že údaje o pacientech prezentované v souboru případů, spontánně hlášených případech a v rámci zkušeností jednotlivých pacientů jsou považovány za velmi důležité. Přestože základní riziko psychiatrických poruch v populacích pacientů může být

významné, doporučuje se, aby pacienti, kteří užívají perorální retinoidy, byli upozorněni na potenciální riziko psychiatrických reakcí a na příznaky a projevy, kterým by měli věnovat pozornost. Výbor PRAC proto souhlasí s tím, že všechny perorální retinoidy by měly v souladu s některými klíčovými zásadami obsahovat upozornění na potenciální riziko neuropsychiatrických poruch. Na základě těchto údajů by informace uvedené v bodě 4.4 a 4.8 souhrnu údajů o přípravku pro isotretinoin a alitretinoin měly být v souladu s odsouhlaseným výsledkem přezkoumání pro isotretinoin z roku 2003 podle článku 30.

Výbor PRAC dále zohlednil mimořádně omezené údaje týkající se neuropsychiatrických reakcí po lokálním podání retinoidů. Vzhledem k této skutečnosti a zanedbatelné systémové expozici po lokálním podání se další opatření k minimalizaci rizik nepovažují za nutná.

Výbor PRAC celkově dospěl k závěru, že poměr přínosů a rizik léčivých přípravků obsahujících retinoidy zůstává příznivý, ale že rozhodnutí o registraci by mělo (měla) být jak pro perorální, tak pro lokální retinoidy pozměněno (pozměněna) za účelem případného přesného a důsledného řešení rizik spojených s nežádoucími teratogenními účinky a neuropsychiatrickými poruchami.

Zdůvodnění doporučení výboru PRAC

Vzhledem k tomu, že:

- Farmakovigilanční výbor pro posuzování rizik léčiv (PRAC) zvážil postup podle článku 31 směrnice 2001/83/ES pro léčivé přípravky obsahující retinoidy,
- výbor PRAC posoudil veškeré předložené údaje, včetně odpovědí od držitelů rozhodnutí o registraci, které se týkaly ucelenosti a účinnosti stávajících běžných a dodatečných opatření k minimalizaci rizik u perorálních a lokálních léčivých přípravků obsahujících retinoidy v souvislosti s teratogenními účinky a neuropsychiatrickými poruchami. Výbor PRAC vzal navíc v úvahu názory pacientů a zdravotnických pracovníků, pokud jde o jejich porozumění a povědomí o teratogenním riziku spojeném s užíváním léčivých přípravků obsahujících retinoidy,
- pokud jde o teratogenní riziko, výbor PRAC potvrdil, že všechny perorální retinoidy (acitretin, alitretinoin, bexaroten, isotretinoin a tretinoin) jsou vysoce teratogenní, a proto musí být i nadále kontraindikovány během těhotenství a u žen, které mohou otěhotnět, pokud nepoužívají účinnou antikoncepci. Vzhledem k indikacím a populacím pacientů, kteří užívají acitretin, alitretinoin a isotretinoin, se má za to, že jakékoli použití těchto perorálních retinoidů u žen, které mohou otěhotnět, musí být v souladu s podmínkami programu prevence početí. U tretinoinu a bexarotenu se dospělo k závěru, že s ohledem na onkologické indikace, specializovanou léčbu v nemocničním prostředí a ohroženou populaci je stávající minimalizace rizik vhodná a přiměřená,
- výbor PRAC rovněž dospěl k závěru, že je třeba dále harmonizovat a zefektivnit opatření v rámci programu prevence početí, včetně souvisejících edukačních materiálů pro perorální retinoidy acitretin, alitretinoin a isotretinoin tak, aby bylo zajištěno, že optimálně podpoří diskusi mezi pacienty a zdravotnickými pracovníky o rizicích a opatřeních k jejich minimalizaci.
- výbor PRAC dále usoudil, že pro perorální retinoidy acitretin, alitretinoin a isotretinoin by měla být provedena studie užívání léčiv s doplňkovým průzkumem s cílem posoudit účinnost navrhovaných aktualizovaných opatření k minimalizaci rizik,
- dále je vhodné rozeslat Informační dopis pro zdravotnické pracovníky (DHPC) týkající se všech perorálních a lokálních retinoidů,

- Výbor PRAC dospěl na základě dostupných údajů k závěru, že pokud jde o teratogenní riziko lokálních retinoidů (adapalen, alitretinoin, isotretinoin, tretinoin a tazaroten), po lokální aplikaci se očekává, že systémová expozice bude zanedbatelná a pravděpodobně nepovede k nežádoucím účinkům na plod. Vzhledem k tomu, že lidé jsou nejcitlivějším druhem z hlediska retinoidní embryopatie a že několik dalších faktorů, jako je nadměrné používání přípravku a poškození kožní bariéry, může přispět ke zvýšené systémové expozici, však výbor PRAC souhlasil s tím, že teratogenní riziko nemůže být zcela vyloučeno. Proto doporučil, aby používání lokálních retinoidů bylo během těhotenství a u žen plánujících těhotenství kontraindikováno vzhledem k tomu, že indikace nejsou život ohrožující,
- pokud jde o neuropsychiatrické poruchy, výbor PRAC zaznamenal omezení dostupných údajů a usoudil, že nelze stanovit jasnou kauzální souvislost s perorálními retinoidy. S přihlédnutím k cílové populaci pacientů však výbor PRAC uznal možné riziko psychiatrických poruch, a proto doporučil některé změny v informacích o přípravku, jako jsou upozornění a opatření, a dále aby byla odpovídajícím způsobem zohledněna současná úroveň dostupných důkazů,
- výbor PRAC dále zaznamenal extrémně omezené údaje týkající se neuropsychiatrických reakcí po lokálním podání retinoidů. Vzhledem k této skutečnosti a zanedbatelné systémové expozici po lokálním použití výbor PRAC uvážil, že další opatření k minimalizaci rizik nejsou považována za nezbytná,

Vzhledem k výše uvedenému výbor PRAC dospěl k závěru, že poměr přínosů a rizik léčivých přípravků obsahujících retinoidy zůstává příznivý, pokud budou provedeny odsouhlasené změny v informacích o přípravku a plánu řízení rizik, podmínkách rozhodnutí o registraci a související komunikaci.

Výbor PRAC proto doporučil pro přípravky obsahující retinoidy změnu podmínek rozhodnutí o registraci.

Stanovisko výboru CHMP

Po přezkoumání doporučení výboru PRAC, souhlasí výbor CHMP s celkovými závěry a zdůvodněním doporučení.

Výbor CHMP upřesnil, že komunikační plán by měl být upraven tak, aby obsahoval slovní spojení „zdravotničtí pracovníci, kteří se mohou podílet na léčbě pacientů léčených retinoidy“.

Celkový závěr

Výbor CHMP tudíž dospěl k závěru, že poměr přínosů a rizik léčivých přípravků obsahujících retinoidy zůstává příznivý, pokud budou provedeny odsouhlasené změny v informacích o přípravku a plánu řízení rizik, podmínkách rozhodnutí o registraci a související komunikaci.

Výbor CHMP proto doporučuje změnu podmínek rozhodnutí o registraci pro léčivé přípravky obsahující retinoidy.