

Prilog II.

Znanstveni zaključci

Znanstveni zaključci

Ujedinjeno Kraljevstvo pokrenulo je 7. srpnja 2016. godine arbitražni postupak na temelju farmakovigilancijskih podataka prema članku 31. Direktive 2001/83/EZ te je zatražilo od PRAC-a da pregleda rutinske mjere minimizacije rizika koje su na snazi za oralne i topikalne lijekove iz skupine retinoida, kako bi se osiguralo da su dostupni podatci i rizici povezani s teratogenim učincima i neuropsihijatrijskim poremećajima točno i dosljedno navedeni u informacijama o lijeku gdje je to primjereno te da su opravdani podatcima. Nadalje, od PRAC-a je zatraženo da pregleda sve dodatne mjere minimizacije rizika kako bi se zajamčilo da su optimalne u smislu pružanja informacija i ostvarivanja učinkovitog upravljanja rizikom, koje je podložno odgovarajućem praćenju. Od PRAC-a je zatraženo da ocijeni utjecaj gore navedenih razloga za zabrinutost na omjer koristi i rizika lijekova koji sadrže retinoide te da izda preporuku o tome treba li odobrenja za stavljanje ovih lijekova u promet zadržati, izmijeniti, obustaviti od izvršenja ili ukinuti.

Nakon što je pregledao sve dostupne podatke o navedenim zabrinutostima, PRAC je 8. veljače 2018. godine usvojio preporuku koju je zatim razmatrao CHMP u skladu s člankom 107k Direktive 2001/83/EZ.

Cjelokupan sažetak znanstvene ocjene PRAC-a

PRAC je pregledao sve dostupne podatke iz prekliničkih ispitivanja, objavljene literature i spontanijh prijava, kao i farmakovigilancijske podatke o rizicima povezanim s teratogenim učincima i neuropsihijatrijskim poremećajima kod primjene oralnih i topikalnih retinoida. Nadalje, u preporuci su uzeta u obzir mišljenja bolesnika i zdravstvenih radnika u pogledu komunikacije, osviještenosti i razumijevanja rizika primjene retinoida tijekom trudnoće te u žena u reproduktivnoj dobi, kao i njihova stajališta o mogućnostima poboljšavanja komunikacije o ovim rizicima.

Ocjenom je potvrđen već poznati rizik od teratogenosti povezan s primjenom oralnih retinoida u trudnica. Podatci upućuju na to da je rizik od neželjenih ishoda trudnoće u većoj mjeri povezan s oralnim nego topikalnim retinoidima. Podatci o reproduktivnoj toksičnosti oralnih retinoida u životinja pokazuju tipičan obrazac retinoidne embriopatije. Podatci o urođenim malformacijama u ljudi nakon izloženosti oralnim retinoidima pokazuju značajan rizik od retinoidne embriopatije (u do 30 % izloženih fetusa). Nadalje, poznato je da će otprilike jedna trećina trudnica izloženih oralnim retinoidima imati spontani pobačaj. Trudnoća je apsolutna kontraindikacija za sve oralne retinoide u EU-u.

PRAC je primijetio da se slučajevi trudnoće za vrijeme liječenja oralnim retinoidima i dalje prijavljuju u EU-u unatoč uvođenju mjera za sprječavanje trudnoće, uključujući programe prevencije trudnoće.

Pridržavanje programa prevencije trudnoće ključno je za pozitivan omjer koristi i rizika ovih lijekova; stoga je u slučaju oralnih retinoida acitretina, alitretinoina i izotretinoina proveden pregled prikladnosti mjera za sprječavanje trudnoće, uključujući programe prevencije trudnoće, kako bi se osiguralo da dostupni materijali uspješno potiču korištenje kontracepcije, redovito provođenje testova na trudnoću i preuzimanje zajedničke odgovornosti bolesnica, liječnika i ljekarnika u pridržavanju preporuka, te dosljednu i učinkovitu komunikaciju navedenog za sve lijekove. Nadalje, kao rezultat ovog arbitražnog postupka, od nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet zahtijeva se provedba posebnih ispitivanja za mjerenje učinkovitost dogovorenih izmjena programa prevencije trudnoće.

U tom je pogledu PRAC preporučio izmjene informacija o lijeku, uključujući usklađivanje upozorenja i mjera opreza pri uporabi oralnih retinoida acitretina, alitretinoina i izotretinoina, kako bi uključivale rizik od teratogenosti povezan s njihovom primjenom te komunikaciju sa zdravstvenim radnicima putem pisma zdravstvenim radnicima. Osim toga, PRAC je preporučio izmjene edukacijskih materijala za oralne retinoide (acitretin, alitretinoin i izotretinoin) kako bi se osiguralo da su zdravstveni radnici i bolesnici informirani o rizicima povezanim s oralnim retinoidima (acitretinom, alitretinoinom i izotretinoinom) u trudnica i žena u reproduktivnoj dobi, te o neophodnim mjerama minimizacije rizika.

Te mjere uključuju karticu s podsjetnikom za bolesnika, kontrolni popis i obrazac potvrde za liječnika te kontrolni popis za ljekarnika, kako bi se osiguralo razumijevanje i svijest o rizicima u liječnika koji propisuju lijek i u bolesnika. PRAC je također preporučio distribuciju edukacijskih materijala elektroničkim putem, primjerice putem QR kodova i internetskih stranica, kako bi se bolje upotrijebila postojeća tehnologija, imajući na umu populaciju mladih bolesnika koja primjenjuje te lijekove.

S obzirom na različite zdravstvene sustave u EU-u, PRAC je potvrdio da provedbu sljedećih elemenata programa prevencije trudnoće treba razmotriti i dogovoriti na nacionalnoj razini:

- provedbu pravila o sedmodnevnoj valjanosti recepta, kako bi se izbjegao utjecaj na postojeća nacionalna zakonodavstva kojima je propisana valjanost recepta na sedam dana;
- potpis bolesnika na liječničkom kontrolnom popisu i obrascu potvrde;
- distribucija kartice s podsjetnikom za bolesnika;
- kontrolni popis za ljekarnika;
- uključivanje rasporeda liječničkih pregleda u karticu s podsjetnikom za bolesnika;
- mogućnost korištenja piktograma/simbola zajedno s tekstualnim upozorenjem na kutiji lijeka, kao i njihovog uvrštavanja u vizualni podsjetnik na vanjskom pakiranju kako bi se bolesnice upozorilo na rizik od oštećenja ploda te na potrebu uporabe učinkovite kontracepcije prilikom primjene lijeka.

S obzirom na onkološke indikacije tretinoina i beksarotena za peroralnu primjenu, PRAC je zaključio da daljnje mjere minimizacije rizika vezanog za teratogene učinke ovih lijekove, kao što su dopuna informacija o lijeku i dodatne mjere minimizacije rizika, ne bi imale dodanu vrijednost s obzirom na specijalističko liječenje, populaciju bolesnika koja je izložena riziku i prirodu bolesti.

PRAC je primijetio da je sistemska izloženost nakon topikalne primjene retinoida zanemariva te da se pokazalo kako težina i opseg kožne bolesti ne utječu na sistemska izloženost u klinički značajnoj mjeri. Također nema ispitivanja o utjecaju trudnoće na sistemska apsorpciju topikalnih retinoida u ljudi. Međutim, postignut je konsenzus da bi nekoliko drugih čimbenika moglo doprinijeti povećanoj sistemska izloženosti te se rizik stoga ne može isključiti.

S obzirom na činjenicu da su ljudi vrsta koja je najosjetljivija na toksičnost retinoida i uzimajući u obzir ograničenja dostupnih podataka u pogledu razumijevanja njihove sistemske apsorpcije, kao i mogućih rizika, PRAC smatra da je potreban izrazito oprezan pristup. Indikacije topikalnih retinoida nisu stanja opasna po život i ne postoji apsolutna klinička potreba za liječenjem tijekom trudnoće te bi trudnoću trebalo isključiti prije propisivanja lijeka. Stoga je zaključak PRAC-a da omjer koristi i rizika topikalnih retinoida tijekom trudnoće nije povoljan te preporučuje da bi primjena topikalnih retinoida trebala biti kontraindicirana tijekom trudnoće i u žena koje planiraju trudnoću.

PRAC je svjestan da dostupni podatci koji se odnose na oralne retinoide i pojavu neuropsihijatrijskih poremećaja imaju više važnih ograničenja koja onemogućuju utvrđivanje jasne uzročne povezanosti. Ipak, PRAC smatra da su podatci o bolesnicima iz prikaza niza slučajeva, spontano prijavljenih slučajeva i iskustava pojedinačnih bolesnika izrazito važni. Iako podležeći rizik od psihijatrijskih poremećaja unutar određenih populacija bolesnika može biti značajan, preporučljivo je da se bolesnike koji uzimaju oralne retinoide upozori na mogući rizik od psihijatrijskih reakcija te na znakove i simptome na koje treba obratiti pozornost. Stoga PRAC smatra da svi oralni retinoidi trebaju sadržavati upozorenje o mogućem riziku od neuropsihijatrijskih poremećaja u skladu s određenim ključnim načelima. Podatci potvrđuju da u slučaju izotretinoina i alitretinoina informacije u dijelovima 4.4. i 4.8. sažetka opisa svojstava lijeka trebaju biti u skladu s dogovorenim ishodom arbitražnog postupka po članku 30. za izotretinoin iz 2003. godine.

Nadalje, PRAC je napomenuo da su podatci koji se odnose na neuropsihijatrijske reakcije nakon topikalne primjene retinoida krajnje ograničeni. S obzirom na to, kao i na zanemarivu sistemska

izloženost nakon topikalne primjene, smatra se da daljnje aktivnosti u pogledu minimizacije rizika nisu potrebne.

Sveukupno gledajući, PRAC zaključuje da je omjer koristi i rizika za lijekove koji sadrže retinoide i dalje povoljan, ali da je potrebna izmjena odobrenja za stavljanje lijeka u promet i za oralne i za topikalne retinoide kako bi se osiguralo da su rizici povezani s teratogenim učincima i neuropsihijatrijskim poremećajima točno i dosljedno navedeni gdje je to potrebno.

Razlozi za preporuku PRAC-a

Budući da:

- Povjerenstvo za ocjenu rizika na području farmakovigilancije (PRAC) razmotrilo je lijekove koji sadrže retinoide u postupku u skladu sa člankom 31. Direktive 2001/83/EZ.
- PRAC je razmotrio sve dostavljene podatke vezane uz teratogene učinke i neuropsihijatrijske poremećaje u pogledu dosljednosti i učinkovitosti postojećih rutinskih i dodatnih mjera minimizacije rizika za lijekove koji sadrže oralne i topikalne retinoide, uključujući odgovore nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet. Nadalje, PRAC je razmotrio stajališta bolesnica i zdravstvenih radnika vezana uz njihovo razumijevanje i osviještenost o riziku od teratogenosti povezanom s primjenom lijekova koji sadrže retinoide.
- U pogledu rizika od teratogenosti, PRAC je potvrdio da su svi oralni retinoidi (acitretin, alitretinoin, beksaroten, izotretinoin i tretinoin) visoko teratogeni te stoga i dalje moraju biti kontraindicirani za vrijeme trudnoće ili u žena u reproduktivnoj dobi, osim u slučaju kada one upotrebljavaju učinkovitu kontracepciju. S obzirom na indikacije i populacije bolesnika koji upotrebljavaju acitretin, alitretinoin i izotretinoin, zaključeno je da svaka uporaba tih oralnih retinoida u bolesnica s rizikom pojave trudnoće mora biti u skladu s uvjetima programa prevencije trudnoće. U slučaju tretinoina i beksarotena, zaključeno je da je postojeća minimizacija rizika primjerena i razmjerna s obzirom na onkološke indikacije, specijalističko liječenje u bolničkom okruženju i populaciju bolesnika koja je izložena riziku.
- PRAC je također zaključio da je potrebno dodatno uskladiti i pojednostaviti mjere programa prevencije trudnoće, uključujući edukacijske materijale o oralnim retinoidima acitretinu, alitretinoinu i izotretinoinu, kako bi se osiguralo da su oni optimalna potpora komunikaciji između bolesnica i zdravstvenih radnika o rizicima i povezanim mjerama minimizacije rizika.
- PRAC nadalje smatra da je za oralne retinoide acitretin, alitretinoin i izotretinoin potrebno provesti ispitivanje potrošnje lijeka s dodatnim upitnikom kako bi se ocijenila učinkovitost predloženih ažuriranih mjera minimizacije rizika.
- Također je zaključeno da se neposredna komunikacija sa zdravstvenim radnicima putem pisma zdravstvenim radnicima za sve oralne i topikalne retinoide smatra primjerenom.
- U pogledu rizika od teratogenosti topikalnih retinoida (adapalena, alitretinoina, izotretinoina, tretinoina i tazarotena), PRAC je zaključio da dostupni podatci pokazuju da bi sistemska izloženost nakon topikalne primjene trebala biti zanemariva te kako nije vjerojatno da će rezultirati štetnim ishodom za fetus. Međutim, s obzirom na činjenicu da su ljudi vrsta koja je najosjetljivija na retinoidnu embriopatiju te da nekoliko drugih čimbenika može pridonijeti povećanoj sistemske izloženosti, kao što su pretjerana primjena lijeka i oštećenje kožne barijere, PRAC je utvrdio da se rizik od teratogenosti ne može u potpunosti isključiti. Stoga je PRAC preporučio kontraindikaciju primjene topikalnih retinoida tijekom trudnoće i u žena koje planiraju trudnoću, s obzirom na to da u indikacije za primjenu ovih lijekova ne spadaju stanja opasna po život.

- U pogledu neuropsihijatrijskih poremećaja, PRAC je napomenuo ograničenja dostupnih podataka te je zaključio da se jasna uzročna veza s oralnim retinoidima ne može utvrditi. Međutim, uzimajući u obzir ciljnu populaciju bolesnika, PRAC je prepoznao mogućnost podležećeg rizika od psihijatrijskih poremećaja te je stoga preporučio određene izmjene informacija o lijeku kao što su upozorenja i mjere opreza, kako bi na odgovarajući način odražavale trenutnu razinu dostupnih dokaza.
- Nadalje, PRAC je primijetio da su podatci koji se odnose na neuropsihijatrijske reakcije nakon topikalne primjene retinoida krajnje ograničeni. S obzirom na to, kao i na zanemarivu sistemsku izloženost nakon topikalne primjene, PRAC je zaključio da nisu potrebne dodatne aktivnosti u pogledu minimizacije rizika.

S obzirom na sve prethodno navedeno, PRAC smatra da omjer koristi i rizika za lijekove koji sadrže retinoide ostaje povoljan pod uvjetom da se provedu dogovorene izmjene informacija o lijeku i plana upravljanja rizikom, uvjeta odobrenja za stavljanje lijekova u promet i s time povezane komunikacije.

Slijedom toga, PRAC preporučuje izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje u promet lijekova koji sadrže retinoide.

Mišljenje CHMP-a

Nakon što je pregledao preporuku PRAC-a, CHMP je suglasan sa sveukupnim znanstvenim zaključcima i razlozima za preporuku PRAC-a.

CHMP je pojasnio da se tekst plana komunikacije treba izmijeniti kako bi sadržavao sljedeće: „zdravstveni radnici koji mogu biti uključeni u liječenje bolesnika liječenih retinoidima”.

Opći zaključak

CHMP smatra da je omjer koristi i rizika za lijekove koji sadržavaju retinoide i dalje povoljan pod uvjetom da se provedu dogovorene izmjene informacija o lijeku i plana upravljanja rizikom, uvjeta odobrenja za stavljanje lijekova u promet i s time povezane komunikacije.

CHMP stoga preporučuje izmjene uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet za lijekove koji sadrže retinoide.