

Anexo II

Conclusões científicas

Conclusões científicas

Em 7 de julho de 2016, o Reino Unido iniciou um procedimento de consulta, nos termos do artigo 31.º da Diretiva 2001/83/CE, resultante dos dados de farmacovigilância e solicitou ao PRAC que revise as medidas de rotina de minimização do risco em vigor para os retinoides orais e tópicos, de modo a garantir que os dados disponíveis e os riscos associados aos efeitos adversos teratogénicos e a perturbações neuropsiquiátricas são abordados consistentemente e de forma exata na informação do medicamento, se necessário, e justificados por dados. Para além disso, foi solicitado ao PRAC que revise quaisquer medidas adicionais de minimização do risco para garantir que estas são adequadas em termos de fornecimento de informação e de uma gestão eficaz dos riscos que seja objeto de monitorização adequada. Foi solicitado ao PRAC que avaliasse o impacto das preocupações supra na relação benefício-risco dos medicamentos que contêm retinoides e que emitisse uma recomendação sobre se as autorizações de introdução no mercado destes medicamentos devem ser mantidas, alteradas, suspensas ou revogadas.

Após ter analisado todos os dados disponíveis para responder às preocupações discutidas, o PRAC adotou uma recomendação, em 8 de fevereiro de 2018, que foi então examinada pelo CHMP, em conformidade com o artigo 107.º-K da Diretiva 2001/83/CE.

Resumo da avaliação científica pelo PRAC

O PRAC analisou todos os dados disponíveis de estudos pré-clínicos, dados de farmacovigilância, literatura publicada e notificações espontâneas sobre os riscos associados aos efeitos adversos teratogénicos e a perturbações neuropsiquiátricas dos retinoides orais e tópicos. Para além disso, foram tidos em consideração na recomendação os pontos de vista dos doentes e dos profissionais de saúde relativamente à comunicação, sensibilização e compreensão dos riscos dos retinoides durante a gravidez e em mulheres em idade fértil, bem como as suas opiniões sobre opções de melhoria da comunicação dos riscos.

A revisão confirma os riscos teratogénicos, já conhecidos, associados ao uso de retinoides orais em mulheres grávidas. Os dados sugerem que o risco de resultados adversos na gravidez está mais fortemente associado aos retinoides orais do que aos retinoides tópicos. Os dados relativos à toxicidade reprodutiva dos retinoides orais em animais demonstram um padrão típico de embriopatia por retinoides. Os dados relativos a malformações congénitas após exposição a retinoides orais em seres humanos demonstram um risco significativo de embriopatia por retinoides (de até 30% dos fetos expostos); para além disso, sabe-se que aproximadamente um terço das doentes grávidas expostas a retinoides orais durante a gravidez terá abortos espontâneos. A gravidez é uma contraindicação absoluta para todos os retinoides orais na UE.

O PRAC observou que, apesar da introdução de medidas de prevenção da gravidez, incluindo programas de prevenção da gravidez (PPG), continuam a ser comunicados na UE casos de gravidez durante o tratamento com retinoides orais.

O cumprimento do PPG é fundamental para uma relação benefício-risco positiva para estes medicamentos; por conseguinte, a adequação das medidas de prevenção da gravidez, incluindo os PPG, para os retinoides orais acitretina, alitretinoína e isotretinoína foi revista para garantir que os materiais disponíveis incentivam eficazmente a utilização de contraceção, a realização de testes de gravidez regulares e a responsabilidade partilhada entre doentes, médicos e farmacêuticos de aderir às recomendações, e que tal é comunicado de forma consistente e eficaz para todos os medicamentos. Além disso, como resultado do procedimento de consulta, foram exigidos estudos específicos aos titulares das autorizações de introdução no mercado para medir a eficácia das alterações acordadas ao PPG.

A este respeito, o PRAC recomendou alterações à informação do medicamento, incluindo a harmonização das advertências e precauções de utilização dos retinoides orais acitretina, alitretinoína e isotretinoína, a fim de refletir o risco teratogénico associado à sua utilização e a comunicação aos profissionais de saúde

através de uma comunicação dirigida aos profissionais de saúde. Para além disso, o PRAC recomendou alterações aos materiais educacionais dos retinoides orais (acitretina, alitretinoína e isotretinoína) para garantir que os profissionais de saúde e os doentes são informados sobre os riscos associados aos retinoides orais (acitretina, alitretinoína e isotretinoína) em mulheres grávidas e mulheres em idade fértil, e sobre as medidas necessárias para minimizar o risco. Estas incluem um cartão de memória do doente, uma lista de verificação/formulário de reconhecimento para o médico e uma lista de verificação para o farmacêutico que asseguram a compreensão e a sensibilização dos prescritores e dos doentes sobre os riscos. O PRAC também recomendou que os materiais educacionais sejam distribuídos através de canais eletrónicos, tais como códigos QR e sítios Web, para uma melhor utilização da tecnologia existente, tendo em conta a população jovem de doentes que utiliza estes medicamentos.

O PRAC reconheceu que a implementação dos seguintes elementos do PPG deve ser considerada e acordada a nível nacional, de modo a ter em conta os diferentes sistemas de saúde na UE:

- A aplicação da regra de validade da prescrição de 7 dias, a fim de não ter impacto na legislação nacional existente em que exista uma validade de 7 dias;
- Assinatura do doente na lista de verificação/formulário de reconhecimento para o médico;
- Divulgação do cartão de memória do doente;
- Lista de verificação para o farmacêutico;
- Inclusão de uma tabela de consultas no cartão de memória do doente;
- A opção de um pictograma/símbolo para acompanhar o texto de advertência e para ser incluído no lembrete visual da embalagem exterior, para alertar os doentes sobre os danos para os fetos e a necessidade de contraceção eficaz quando utilizam o medicamento.

O PRAC considerou que, dadas as indicações oncológicas da tretinoína oral e do bexaroteno oral, a existência de outras medidas de minimização do risco (MMR) para estes medicamentos relativamente aos efeitos teratogénicos, como o reforço da informação do medicamento (IM) e medidas adicionais de minimização do risco (MAMR), não forneceria um valor acrescentado, tendo em conta o tratamento por especialistas, a população em risco e a natureza da doença.

O PRAC observou que a exposição sistémica após a aplicação tópica de retinoides é insignificante e que não parece ser afetada a um nível clinicamente significativo pela gravidade ou extensão da doença cutânea. Também observou que os estudos que analisam os efeitos da gravidez humana na absorção sistémica de retinoides tópicos são insuficientes. No entanto, houve um consenso de que vários outros fatores podem contribuir para um aumento da exposição sistémica e, por conseguinte, não é possível excluir o risco.

Dado que os seres humanos são a espécie mais sensível no que respeita à toxicidade retinoide e considerando as limitações dos dados disponíveis no que respeita à compreensão da absorção sistémica e também dos possíveis riscos, o PRAC considera que é adequado adotar uma abordagem muito prudente. Os retinoides tópicos são indicados em situações não fatais e não existe necessidade clínica absoluta para o tratamento durante a gravidez, que deve ser excluída antes da prescrição. Por conseguinte, o PRAC conclui que a relação benefício-risco dos retinoides tópicos na gravidez não é favorável e, por conseguinte, recomenda que a utilização de retinoides tópicos seja contraindicada durante a gravidez e em mulheres que planeiem uma gravidez.

O PRAC reconhece que os dados disponíveis relativos aos retinoides orais e à ocorrência de perturbações neuropsiquiátricas têm várias limitações importantes que impedem o estabelecimento de uma associação causal clara. Contudo, o PRAC considera que os dados dos doentes apresentados em séries de casos, notificações espontâneas de casos e experiências individuais de doentes são muito importantes. Embora o

risco subjacente de perturbações do foro psiquiátrico nas populações de doentes possa ser significativo, recomenda-se que os doentes a tomar retinoides orais sejam alertados para o potencial risco de reações psiquiátricas e para os sinais e sintomas a que devem estar atentos. Por conseguinte, o PRAC concorda que todos os retinoides orais devem incluir uma advertência sobre o potencial risco de perturbações neuropsiquiátricas, de acordo com alguns princípios fundamentais. Os dados sustentam que, para a isotretinoína e a alitretinoína, as informações nas secções 4.4 e 4.8 do RCM devem estar em consonância com o resultado acordado da consulta de 2003, nos termos do artigo 30.º, para a isotretinoína.

O PRAC observou ainda os dados extremamente limitados relativos a reações neuropsiquiátricas após a administração tópica de retinoides. Em virtude disto e da exposição sistémica insignificante após a aplicação tópica, não são consideradas necessárias outras atividades de minimização do risco.

Globalmente, o PRAC conclui que a relação benefício-risco dos medicamentos que contêm retinoides permanece favorável, mas que a(s) autorização(ões) de introdução no mercado deve(m) ser alterada(s) para ambos os retinoides orais e tópicos, para garantir que os riscos associados aos efeitos adversos teratogénicos e a perturbações neuropsiquiátricas são abordados consistentemente e de forma exata, conforme adequado.

Fundamentos para a recomendação do PRAC

Considerando o seguinte:

- O Comité de Avaliação do Risco em Farmacovigilância (PRAC) considerou o procedimento nos termos do artigo 31.º da Diretiva 2001/83/CE para os medicamentos que contêm retinoides.
- O PRAC considerou a totalidade dos dados submetidos, incluindo as respostas dos titulares das autorizações de introdução no mercado quanto à consistência e eficácia das medidas de minimização do risco de rotina existentes e adicionais para os medicamentos que contêm retinoides orais e tópicos, relativamente aos efeitos teratogénicos e a perturbações neuropsiquiátricas. Para além disso, o PRAC considerou os pontos de vista dos doentes e dos profissionais de saúde relativamente ao seu conhecimento e sensibilização sobre o risco teratogénico associado à utilização de medicamentos que contêm retinoides.
- No que diz respeito ao risco teratogénico, o PRAC confirmou que todos os retinoides orais (acitretina, alitretinoína, bexaroteno, isotretinoína e tretinoína) são altamente teratogénicos, pelo que devem continuar a ser contraindicados durante a gravidez ou em mulheres em idade fértil, a menos que estejam a utilizar um método contraceutivo eficaz. Tendo em conta as indicações e as populações de doentes que utilizam a acitretina, a alitretinoína e a isotretinoína, considerou-se que qualquer uso destes retinoides orais em doentes do sexo feminino em risco de gravidez deve estar em conformidade com as condições de um programa de prevenção da gravidez (PPG). No que respeita à tretinoína e ao bexaroteno, considerou-se que, atendendo às indicações oncológicas, ao tratamento por especialistas em ambiente hospitalar e à população em risco, a minimização do risco existente era adequada e proporcional.
- O PRAC também concluiu que existia uma necessidade de harmonizar e simplificar as medidas no PPG, incluindo os materiais educacionais associados para os retinoides orais acitretina, alitretinoína e isotretinoína, a fim de garantir que estes são adequados para apoiar as discussões entre os doentes e os profissionais de saúde sobre os riscos e as medidas de minimização do risco associadas.
- O PRAC considerou ainda que, para os retinoides orais acitretina, alitretinoína e isotretinoína, deve ser realizado um estudo de utilização dos fármacos com um questionário complementar, para avaliar a eficácia das medidas de minimização do risco atualizadas propostas.

- Foi também considerada adequada uma comunicação dirigida aos profissionais de saúde (DHPC) para todos os retinoides orais e tópicos.
- No que respeita ao risco teratogénico dos retinoides tópicos (adapaleno, alitretinoína, isotretinoína, tretinoína e tazaroteno), o PRAC concluiu que os dados disponíveis demonstram que, após aplicação tópica, a exposição sistémica deverá ser insignificante e improvável que resulte em resultados fetais adversos. No entanto, dado que os seres humanos são a espécie mais sensível a embriopatia por retinoides e que vários outros fatores podem contribuir para um aumento da exposição sistémica, como a utilização excessiva e a barreira danificada da pele, o PRAC concordou que o risco teratogénico não pode ser completamente excluído. Por conseguinte, o PRAC recomendou que a utilização de retinoides tópicos seja contraindicada durante a gravidez e em mulheres que planeiem uma gravidez, atendendo à natureza não fatal das indicações.
- No que diz respeito às perturbações neuropsiquiátricas, o PRAC observou as limitações dos dados disponíveis e considerou que não era possível estabelecer uma relação causal clara com os retinoides orais. Contudo, tendo em consideração a população de doentes-alvo, o PRAC reconheceu o possível risco subjacente de perturbações do foro psiquiátrico e, por conseguinte, recomendou algumas alterações à informação do medicamento, tais como advertências e precauções, para que o nível atual de evidência disponível seja adequadamente refletido.
- Para além disso, o PRAC observou os dados extremamente limitados relativos a reações neuropsiquiátricas após a administração tópica de retinoides. Em virtude disto e da exposição sistémica insignificante após a utilização tópica, o PRAC considerou que não são necessárias outras atividades de minimização do risco.

Face ao acima exposto, o PRAC considera que a relação benefício-risco dos medicamentos que contêm retinoides permanece favorável, sob reserva das alterações acordadas à informação do medicamento e ao plano de gestão do risco, às condições para as autorizações de introdução no mercado e à comunicação relacionada.

Consequentemente, o PRAC recomenda a alteração dos termos das autorizações de introdução no mercado dos medicamentos que contêm retinoides.

Parecer do CHMP

Tendo analisado a recomendação do PRAC, o CHMP concorda com as conclusões gerais do PRAC e com os fundamentos da sua recomendação.

O CHMP esclareceu que o plano de comunicação deve ser alterado para referir «profissionais de saúde que podem estar envolvidos no acompanhamento de doentes tratados com retinoides».

Conclusão geral

Por conseguinte, o CHMP considera que a relação benefício-risco dos medicamentos que contêm retinoides permanece favorável, sob reserva das alterações acordadas à informação do medicamento e ao plano de gestão do risco, às condições para as autorizações de introdução no mercado e à comunicação relacionada.

Por conseguinte, o CHMP recomenda a alteração dos termos das autorizações de introdução no mercado dos medicamentos que contêm retinoides.