

Príloha II

Vedecké závery

Vedecké závery

Dňa 7. júla 2016 Spojené kráľovstvo iniciovalo konanie podľa článku 31 smernice 2001/83/ES vyplývajúce z farmakovigilančných údajov a požiadalo výbor PRAC, aby preskúmal štandardné opatrenia na minimalizovanie rizika, zavedené pre perorálne a lokálne retinoidy s cieľom zabezpečiť dostupné údaje v informáciách o lieku a presné a konzistentné vyriešenie rizík súvisiacich s nežiaducimi teratogénnymi účinkami a neuropsychiatrickými poruchami, ak je to na základe údajov vhodné a odôvodnené. Výbor PRAC bol okrem toho požiadaný, aby preskúmal ďalšie opatrenia na minimalizovanie rizika s cieľom zabezpečiť ich optimálnosť, pokiaľ ide o poskytovanie informácií a zabezpečenie účinného riadenia rizika, ktoré podlieha príslušnému monitorovaniu. Výbor PRAC bol požiadaný, aby posúdil vplyv uvedených výhrad na pomer prínosu a rizika liekov obsahujúcich retinoidy a aby vydal odporúčanie, či sa tieto lieky majú zachovať, zmeniť, pozastaviť alebo zrušiť.

Po preskúmaní všetkých dostupných údajov na vyriešenie diskutovaných výhrad výbor PRAC prijal 8. februára 2018 odporúčanie, ktoré potom posúdil výbor CHMP v súlade s článkom 107 písm. k) smernice 2001/83/ES.

Celkový súhrn vedeckého hodnotenia výborom PRAC

Výbor PRAC preskúmal všetky dostupné údaje z predklinických štúdií, farmakovigilančné údaje, uverejnenú literatúru a spontánne hlásenia rizík súvisiacich s nežiaducimi teratogénnymi účinkami a neuropsychiatrickými poruchami perorálnych a lokálnych retinoidov. V odporúčaní sa okrem toho zohľadnili názory pacientov a zdravotníckych pracovníkov, pokiaľ ide o komunikáciu, informovanosť a pochopenie rizík retinoidov počas gravidity a u žien v plodnom veku, ako aj ich názory na možnosti zlepšenia informovania o rizikách.

Preskúmanie potvrdzuje už známe teratogénne riziká súvisiace s používaním perorálnych retinoidov u gravidných žien. Z údajov vyplýva, že riziko nežiaducich výsledkov gravidity výraznejšie súvisí s perorálnymi retinoidmi než s lokálnymi retinoidmi. Údaje o reprodukčnej toxicite perorálnych retinoidov u zvierat dokazujú typický vzorec retinoidnej embryopatie. Údaje o vrodených malformáciách u ľudí po vystavení perorálnym retinoidom dokazujú významné riziko retinoidnej embryopatie (až v 30 % vystavených plodov). Ďalej je známe, že približne tretina gravidných pacientok vystavených perorálnym retinoidom počas gravidity bude mať spontánny potrat. Gravidita je v EÚ absolútnou kontraindikáciou pre všetky perorálne retinoidy.

Výbor PRAC konštatoval, že napriek zavedeniu opatrení na prevenciu počatia vrátane programov prevencie počatia (pregnancy prevention programmes, PPP) sú v EÚ stále hlásené prípady gravidity počas liečby perorálnym retinoidom.

Dodržiavanie programu PPP je rozhodujúce pre pozitívny pomer prínosu a rizika týchto liekov; preto sa preskúmala primeranosť opatrení na prevenciu počatia vrátane programov PPP v prípade perorálnych retinoidov acitretínu, alitretinoínu a izotretinoínu s cieľom zabezpečiť, že dostupné materiály účinne podporujú používanie antikoncepcie, pravidelné testovanie gravidity a spoločnú zodpovednosť pacientok, lekárov a lekárnikov, pokiaľ ide o dodržiavanie odporúčaní a ich konzistentnú a účinnú komunikáciu v prípade všetkých liekov. Držiteľom povolenia na uvedenie na trh bola okrem toho uložená povinnosť, aby uskutočnili konkrétne štúdie na zistenie účinnosti schválených zmien v programe PPP ako výsledok postúpenia vecí.

Výbor PRAC v tomto ohľade odporučil zmeny v informáciách o lieku vrátane harmonizácie upozornení a opatrení na používanie pre perorálne retinoidy acitretín, alitretinoín a izotretinoín tak, aby odzrkadľovali teratogénne riziko súvisiace s ich používaním, a komunikáciu so zdravotníckymi pracovníkmi prostredníctvom priamej komunikácie so zdravotníckymi pracovníkmi. Výbor PRAC tiež odporučil zmeny vo vzdelávacích materiáloch pre perorálne retinoidy (acitretín, alitretinoín a izotretinoín) s cieľom

zabezpečiť informovanosť zdravotníckych pracovníkov a pacientov o rizikách súvisiacich s perorálnymi retinoidmi (acitretín, alitretinoín a izotretinoín) u gravidných žien a žien v plodnom veku a o opatreniach potrebných na minimalizovanie tohto rizika. Patrí k nim záznamová karta pre pacienta, zoznam pre lekárov/potvrdzujúci formulár a zoznam pre lekárnikov zabezpečujúce pochopenie a informovanosť predpisujúcich lekárov a pacientov o rizikách. Výbor PRAC tiež odporučil distribuovať vzdelávacie materiály elektronicky, napríklad použitím QR kódov a webových stránok, s cieľom zabezpečiť lepšie použitie existujúcej technológie zohľadňujúc populáciu mladých pacientov používajúcich tieto lieky.

Výbor PRAC uznal, že je potrebné zvážiť zavedenie nasledujúcich prvkov programu prevencie počatia a schváliť ich na vnútroštátnej úrovni tak, aby zodpovedali rôznym zdravotníckym systémom v EÚ:

- zavedenie pravidla platnosti lekárskeho predpisu na sedem dní tak, aby neovplyvnilo existujúce vnútroštátne právne predpisy, ak už existuje doba platnosti na sedem dní;
- podpísanie zoznamu pre lekárov/potvrdzujúceho formulára pacientom;
- distribúcia záznamovej karty pre pacientov;
- zoznam pre lekárnikov;
- uvedenie tabuľky návštev v záznamovej karte pre pacientov;
- možnosť uviesť piktogram/symbol sprevádzajúci výstrahu v rámčeku ako súčasť vizuálneho upozornenia na vonkajšom obale s cieľom upozorniť pacientky na poškodenie nenarodeného dieťaťa a na potrebu účinnej antikoncepcie pri používaní lieku.

Výbor PRAC usúdil, že vzhľadom na onkologické indikácie perorálneho tretinoínu a perorálneho bexaroténu, ďalšie opatrenia na minimalizovanie rizika (risk minimisation measures, RMM) pre tieto lieky, pokiaľ ide o teratogénne účinky, ako je zdôraznenie informácií o lieku a ďalšie opatrenia na minimalizovanie rizika, by neprinesli pridanú hodnotu vzhľadom na špecializovanú liečbu, rizikovú populáciu a povahu ochorenia.

Výbor PRAC konštatoval, že systémová expozícia po lokálnej aplikácii retinoidov je zanedbateľná a nezdá sa, že je v klinicky významnej miere ovplyvnená závažnosťou alebo rozsahom ochorenia kože. Štúdie, v ktorých sa skúma vplyv ľudskej gravidity na systémovú absorpciu lokálnych retinoidov takisto nie sú k dispozícii. Existuje však konsenzus, že k zvýšenej systémovej expozícii môže prispievať niekoľko ďalších faktorov, a preto nemožno vylúčiť riziko.

Vzhľadom na to, že ľudia sú najcitlivejším druhom, pokiaľ ide o toxicitu súvisiacu s retinoidmi, a vzhľadom na obmedzenia dostupných údajov, pokiaľ ide o pochopenie systémovej absorpcie, ako aj o možné riziká, výbor PRAC usudzuje, že je vhodné zaujať veľmi obozretný prístup. Indikácie pre lokálne retinoidy nie sú život ohrozujúce a z klinického hľadiska nie je liečba počas gravidity absolútne potrebná a gravidita sa má pred predpísaním retinoidov vylúčiť. Výbor PRAC preto dospel k záveru, že pomer prínosu a rizika lokálnych retinoidov v gravidite nie je priaznivý, a preto odporúča kontraindikovať použitie lokálnych retinoidov počas gravidity a u žien, ktoré plánujú otehotnieť.

Výbor PRAC uznáva, že dostupné údaje týkajúce sa perorálnych retinoidov a výskytu neuropsychiatrických porúch sú spojené s niekoľkými výraznými nedostatkami, ktoré vylučujú určenie jasnej príčinnej súvislosti. Výbor PRAC však usudzuje, že údaje od pacientov predložené v sérii prípadov, spontánne prípadové hlásenia a skúsenosti jednotlivých pacientov sa považujú za veľmi dôležité. Aj keď základné riziko psychiatrických porúch v populáciách pacientov môže byť významné, odporúča sa, aby pacienti užívajúci perorálne retinoidy boli upozornení na možné riziko psychiatrických reakcií a prejavy a príznaky, ktoré majú sledovať. Výbor PRAC preto súhlasí s tým, že všetky perorálne retinoidy majú v súlade s určitými kľúčovými zásadami obsahovať upozornenie na možné riziko neuropsychiatrických porúch. Na základe údajov majú byť informácie v častiach 4.4 a 4.8 súhrnu charakteristických vlastností

lieku pre izotretinoín a alitretinoín v súlade so schváleným výsledkom konania z roku 2003 podľa článku 30 pre izotretinoín.

Výbor PRAC ďalej konštatoval, že údaje týkajúce sa neuropsychiatrických reakcií po lokálnom podaní retinoidov sú mimoriadne obmedzené. Vzhľadom na túto skutočnosť a zanedbateľnú systémovú expozíciu po lokálnom podaní sa žiadne ďalšie činnosti na minimalizovanie rizík nepovažujú za potrebné.

Výbor PRAC preto dospel k záveru, že pomer prínosu a rizika liekov obsahujúcich retinoidy ostáva priaznivý, ale povolenia na uvedenie na trh pre perorálne aj lokálne retinoidy sa majú zmeniť s cieľom zabezpečiť presné a konzistentné vyriešenie rizík súvisiacich s nežiaducimi teratogénnymi účinkami a neuropsychiatrickými poruchami.

Odôvodnenie odporúčania výboru PRAC

Keďže

- výbor pre hodnotenie farmakovigilančných rizík (PRAC) vzal na vedomie postup podľa článku 31 smernice 2001/83/ES pre lieky obsahujúce retinoidy,
- výbor PRAC vzal na vedomie celkové predložené údaje vrátane odpovedí držiteľov povolenia na uvedenie na trh, pokiaľ ide o konzistentnosť a účinnosť existujúcej praxe a ďalšie opatrenia na minimalizovanie rizika pre perorálne a lokálne lieky obsahujúce retinoidy v súvislosti s teratogénnymi účinkami a neuropsychiatrickými poruchami. Výbor PRAC vzal tiež na vedomie názory pacientov a zdravotníckych pracovníkov, pokiaľ ide o ich pochopenie a informovanosť o teratogénnom riziku súvisiacom s používaním liekov obsahujúcich retinoidy,
- pokiaľ ide o teratogénne riziko, výbor PRAC potvrdil, že všetky perorálne retinoidy (acitretín, alitretinoín, bexarotén, izotretinoín a tretinoín) sú vysoko teratogénne, a preto musia byť naďalej kontraindikované počas gravidity alebo u žien v plodnom veku, ak nepoužívajú účinnú antikoncepciu. Vzhľadom na indikácie a populácie pacientov, ktorí používajú acitretín, alitretinoín a izotretinoín, sa usúdilo, že akékoľvek použitie týchto perorálnych retinoidov u žien s možnosťou otehotnenia musí byť v súlade s podmienkami programu prevencie počatia (PPP). Pokiaľ ide o tretinoín a bexarotén, usúdilo sa, že vzhľadom na onkologické indikácie, špecializovanú liečbu v nemocničnom prostredí a rizikovú populáciu, je existujúce opatrenie na minimalizovanie rizika vhodné a úmerné,
- výbor PRAC dospel tiež k záveru, že je potrebné ďalej harmonizovať a aktualizovať opatrenia v programe PPP vrátane súvisiacich vzdelávacích materiálov pre perorálne retinoidy acitretín, alitretinoín a izotretinoín s cieľom zabezpečiť, aby boli optimálne na podporu diskusií medzi pacientmi a zdravotníckymi pracovníkmi o rizikách a súvisiacich opatreniach na minimalizovanie rizika,
- výbor PRAC ďalej usúdil, že v prípade perorálnych retinoidov acitretínu, alitretinoínu a izotretinoínu sa má uskutočniť štúdia využitia lieku s doplnujúcim prieskumom na posúdenie účinnosti navrhnutých aktualizovaných opatrení na minimalizovanie rizika,
- v prípade všetkých perorálnych a lokálnych retinoidov sa takisto považovala za vhodnú priama komunikácia so zdravotníckymi pracovníkmi (direct healthcare professional communication, DHPC),
- pokiaľ ide o teratogénne riziko lokálnych retinoidov (adapalén, alitretinoín, izotretinoín, tretinoín a tazarotén), výbor PRAC dospel k záveru, že dostupné údaje dokazujú, že po lokálnej aplikácii sa očakáva zanedbateľná systémová expozícia, pričom je nepravdepodobné, že povedie k nežiaducemu vplyvu na plod. Avšak vzhľadom na to, že ľudia sú najcitlivejším druhom, pokiaľ ide o retinoín

embryopatiu a že k zvýšenej systémovej expozícii môže prispievať niekoľko ďalších faktorov, ako je nadmerné používanie a poškodená kožná bariéra, výbor PRAC súhlasil s tým, že teratogénne riziko nemožno úplne vylúčiť. Výbor PRAC preto odporučil kontraindikovať použitie lokálnych retinoidov počas gravidity a u žien, ktoré plánujú otehotnieť vzhľadom na to, že povaha indikácií nie je život ohrozujúca,

- pokiaľ ide o neuropsychiatrické poruchy, výbor PRAC zaznamenal obmedzenia dostupných údajov a usúdil, že jasný príčinný vzťah s perorálnymi retinoidmi nemožno určiť. Pokiaľ však ide o cieľovú populáciu pacientov, výbor PRAC uznal možné základné riziko psychiatrických porúch, a preto odporučil určité zmeny v informáciách o lieku, ako sú upozornenia a opatrenia a aby sa v nich náležite odzrkadľovala súčasná úroveň dostupných dôkazov,
- výbor PRAC ďalej konštatoval, že údaje týkajúce sa neuropsychiatrických reakcií po lokálnom podaní retinoidov sú mimoriadne obmedzené. Vzhľadom na túto skutočnosť a zanedbateľnú systémovú expozíciu po lokálnom použití výbor PRAC usúdil, že žiadne ďalšie činnosti na minimalizovanie rizík sa nepovažujú za potrebné.

Vzhľadom na uvedené skutočnosti výbor PRAC usudzuje, že pomer prínosu a rizika liekov obsahujúcich retinoidy ostáva priaznivý, pod podmienkou uplatňovania schválených zmien v informáciách o lieku a pláne riadenia rizík, v podmienkach vydania povolení na uvedenie na trh a v súvisiacej komunikácii.

Výbor PRAC preto odporučil zmenu v podmienkach vydania povolení na uvedenie na trh pre lieky obsahujúce retinoidy.

Stanovisko výboru CHMP

Výbor CHMP preskúmal odporúčanie výboru PRAC a súhlasí s celkovými závermi výboru PRAC a s odôvodnením odporúčania.

Výbor CHMP objasnil, že plán komunikácie sa má upraviť tak, aby sa v ňom uvádzalo „zdravotnícki pracovníci, ktorí môžu byť zapojení do liečby pacientov liečených retinoidmi“.

Celkový záver

Výbor CHMP preto usudzuje, že pomer prínosu a rizika liekov obsahujúcich retinoidy ostáva priaznivý, pod podmienkou uplatňovania schválených zmien v informáciách o lieku a pláne riadenia rizík, v podmienkach vydania povolení na uvedenie na trh a v súvisiacej komunikácii.

Výbor CHMP preto odporúča zmenu v podmienkach vydania povolení na uvedenie na trh pre lieky obsahujúce retinoidy.