

Priloga II

Znanstveni zaključki

Znanstveni zaključki

Združeno kraljestvo je 7. julija 2016 sprožilo napotitev v skladu s členom 31 Direktive 2001/83/ES zaradi farmakovigilančnih podatkov in odbor PRAC zaprosilo, naj pregleda rutinske ukrepe za zmanjšanje tveganja, vzpostavljene za peroralne in lokalne retinoide, da se zagotovi, da so razpoložljivi podatki in tveganja, povezana z neželenimi teratogenimi učinki in nevropsihiatričnimi motnjami, natančno in skladno obravnavani v informacijah o zdravilu, kadar je to primerno, in utemeljeni s podatki. Odbor PRAC je bil zaprosen tudi, naj pregleda vse dodatne ukrepe za zmanjšanje tveganja in zagotovi, da so ti ukrepi optimalni v smislu zagotavljanja informacij in učinkovitega obvladovanja tveganja, za katerega se izvaja ustrezno spremljanje. Odbor PRAC je bil zaprosen, naj oceni vpliv omenjenih pomislekov na razmerje med tveganji in koristmi zdravil, ki vsebujejo retinoide, ter izda priporočilo o tem, ali naj se ta zdravila ohranijo, spremenijo, začasno umaknejo ali preklicajo.

Po pregledu vseh razpoložljivih podatkov za obravnavo zadevnih pomislekov je odbor PRAC 8. februarja 2018 sprejel priporočilo, ki ga je nato v skladu s členom 107k Direktive 2001/83/ES obravnaval odbor CHMP.

Splošni povzetek znanstvenega vrednotenja odbora PRAC

Odbor PRAC je pregledal vse razpoložljive podatke iz predkliničnih študij, farmakovigilančne podatke, objavljeno literaturo in spontana poročila o tveganjih, povezanih z neželenimi teratogenimi učinki in nevropsihiatričnimi motnjami peroralnih in lokalnih retinoidov. Pri oblikovanju priporočila so upoštevali tudi stališča bolnikov in zdravstvenih delavcev glede obveščanja o tveganjih retinoidov med nosečnostjo in pri ženskah v rodni dobi, glede seznanjenosti s tveganji in njihovega razumevanja, upoštevali pa so tudi njihova stališča o možnostih za izboljšanje obveščanja o tveganju.

Pregled potrjuje že znana tveganja za teratogenost, povezana z uporabo peroralnih retinoidov pri nosečnicah. Podatki kažejo, da je tveganje za neželene izide nosečnosti močnejše povezano s peroralnimi retinoidi kot z lokalnimi retinoidi. Podatki o reproduktivni toksičnosti peroralnih retinoidov pri živalih kažejo značilen vzorec retinoidne embriopatije. Podatki o prirojnih malformacijah pri ljudeh po izpostavljenosti peroralnim retinoidom kažejo precejšnje tveganje za retinoidno embriopatijo (do 30 % izpostavljenih plodov). Poleg tega je znano, da približno ena tretjina nosečih bolnic, izpostavljenih peroralnim retinoidom med nosečnostjo, spontano splavi. Nosečnost je absolutna kontraindikacija za vse peroralne retinoide v EU.

Odbor PRAC je ugotovil, da kljub uvedbi ukrepov za preprečevanje nosečnosti, vključno s programi preprečevanja nosečnosti, v EU še naprej poročajo o primerih nosečnosti med zdravljenjem s peroralnimi retinoidi.

Skladnost s programi preprečevanja nosečnosti je ključnega pomena za pozitivno razmerje med tveganji in koristmi teh zdravil, zato je bila pregledana ustreznost ukrepov za preprečevanje nosečnosti, vključno s programi preprečevanja nosečnosti, za peroralne retinoide acitretin, alitretinoin in izotretinoin, da se zagotovi, da razpoložljiva gradiva učinkovito spodbujajo uporabo kontracepcije, redno testiranje nosečnosti in skupno odgovornost med bolniki, zdravniki in farmacevti, ter da je obveščanje pri vseh zdravilih skladno in učinkovito. Nadalje je bila kot izid napotitve imetnikom dovoljenj za promet z zdravilom naložena izvedba posebnih študij za ugotavljanje učinkovitosti dogovorjenih sprememb programov preprečevanja nosečnosti.

V zvezi s tem je odbor PRAC priporočil dopolnitev informacij o zdravilu, vključno z uskladitvijo opozoril in previdnostnih ukrepov za peroralne retinoide acitretin, alitretinoin in izotretinoin, da bodo vključevali tveganje za teratogenost, povezano z njihovo uporabo, in obveščanje zdravstvenih delavcev z neposrednimi obvestili za zdravstvene delavce. Poleg tega je odbor PRAC priporočil spremembe izobraževalnih gradiv za peroralne retinoide (acitretin, alitretinoin in izotretinoin), da se zagotovi obveščenost zdravstvenih delavcev in bolnikov o tveganjih, povezanih s peroralnimi retinoidi (acitretinom, alitretinoinom in izotretinoinom) pri nosečnicah in ženskah v rodni dobi, ter o ukrepih,

potrebnih za zmanjšanje tega tveganja. Ti vključujejo opozorilno kartico za bolnika, zdravnikov kontrolni seznam/potrditveni obrazec in farmacevtov kontrolni seznam, ki zagotavljajo, da predpisovalci in bolniki razumejo tveganja in se jih zavedajo. Odbor PRAC je priporočil tudi, naj se izobraževalna gradiva distribuira po elektronskih kanalih, kot so QR-kode in spletna mesta, s čimer se bolje izkoristi obstoječa tehnologija z mislijo na mlajšo populacijo bolnikov, ki uporabljajo ta zdravila.

Odbor PRAC je potrdil, da je treba upoštevati uvedbo naslednjih elementov programov preprečevanja nosečnosti in se o njih dogovoriti na nacionalni ravni, saj se zdravstveni sistemi v EU med seboj razlikujejo:

- uvedba pravila 7-dnevne veljavnosti recepta, ki ne bo vplivala na obstoječo nacionalno zakonodajo, kjer obstaja 7-dnevna veljavnost;
- bolnikov podpis zdravnikovega kontrolnega seznama/potrditvenega obrazca;
- razdelitev opozorilnih kartic za bolnika;
- farmacevtov kontrolni seznam;
- vključitev preglednice z urnikom obiskov v opozorilno kartico za bolnika;
- možnost uporabe piktograma/simbola, ki spremlja opozorilo na škati in se vključi v vizualni opomnik na zunanji embalaži, da bolnike opozarja o škodi za nerojenega otroka in potrebi po učinkoviti kontracepciji pri uporabi zdravila.

Odbor PRAC je presodil, da glede na onkološke indikacije peroralnega tretinoina in peroralnega beksarotena in zaradi specialistične obravnave, ogrožene populacije in narave bolezni nadaljnji ukrepi za zmanjšanje tveganja za ti zdravili glede teratogenih učinkov, kot so okrepitev informacij o zdravljenju, in dodatni ukrepi za zmanjšanje tveganja ne bi zagotovili dodane vrednosti.

Odbor PRAC je ugotovil, da je sistemska izpostavljenost po lokalni uporabi retinoidov zanemarljiva in da resnost ali obsežnost kožne bolezni nanjo ne vplivata v klinično pomembnem obsegu. Prav tako ni študij, ki bi preučevale vpliv nosečnosti pri ljudeh na sistemske absorpcije lokalnih retinoidov. Soglašali pa so, da k povečani sistemski izpostavljenosti lahko prispevajo drugi dejavniki, zato tveganja ni mogoče izključiti.

Glede na to, da smo ljudje najbolj občutljivejša vrsta, kar zadeva toksičnost retinoidov, in glede na omejenost razpoložljivih podatkov v zvezi z razumevanjem sistemske absorpcije in morebitnih tveganj odbor PRAC meni, da je primerno uporabiti previden pristop. Lokalni retinoidi so indicirani za stanja, ki niso življenjsko nevarna, zato ni absolutne klinične potrebe po zdravljenju med nosečnostjo. Nosečnost je treba pred predpisovanjem izključiti. Odbor PRAC torej zaključuje, da razmerje med tveganji in koristmi lokalnih retinoidov med nosečnostjo ni ugodno, zato priporoča kontraindikacijo za uporabo lokalnih retinoidov med nosečnostjo in pri ženskah, ki načrtujejo nosečnost.

Odbor PRAC priznava, da imajo razpoložljivi podatki v povezavi s peroralnimi retinoidi in pojavom nevropsihiatričnih motenj številne pomembne omejitve, ki preprečujejo določitev jasne vzročne povezave. Kljub temu odbor PRAC meni, da podatki o bolnikih, predstavljeni v nizu primerov, spontanah poročilih o primerih in izkušnjah posameznih bolnikov, veljajo za zelo pomembne. Čeprav je osnovno tveganje za psihiatrične motnje znotraj populacij bolnikov lahko precejšnje, je priporočljivo, da se bolnike, ki jemljejo peroralne retinoide, opozori o možnem tveganju za psihiatrične učinke ter o znakih in simptomih, na katere morajo biti pozorni. Zato se odbor PRAC strinja, da morajo vsi peroralni retinoidi vsebovati opozorilo o možnem tveganju za nevropsihiatrične motnje v skladu z določenimi ključnimi načeli. Podatki so v prid dejstvu, da morajo biti informacije za izotretinoin in alitretinoin v poglavjih 4.4 in 4.8 povzetka glavnih značilnosti zdravila v skladu z dogovorjenim izidom napotitve v skladu s členom 30 iz leta 2003 za izotretinoin.

Odbor PRAC je nadalje ugotovil, da so podatki o nevropsihiatričnih učinkih po lokalnem dajanju retinoidov zelo omejeni. Glede na to in na zanemarljivo sistemsko izpostavljenost po lokalni uporabi nadaljnje aktivnosti za zmanjšanje tveganja niso potrebne.

V celoti odbor PRAC zaključuje, da razmerje med tveganji in koristmi zdravil, ki vsebujejo retinoide, ostaja ugodno, vendar je treba spremeniti dovoljenja za promet z zdravilom za peroralne in lokalne retinoide, da se zagotovi točna in skladna obravnava tveganj, povezanih z neželenimi teratogenimi učinki in nevropsihiatričnimi motnjami, kot ustreza.

Podlaga za priporočilo odbora PRAC

Ob upoštevanju naslednjega:

- Odbor za oceno tveganja na področju farmakovigilance (PRAC) je obravnaval postopek v skladu s členom 31 Direktive 2001/83/ES za zdravila, ki vsebujejo retinoide;
- odbor PRAC je ocenil vse predložene podatke, vključno z odgovori imetnikov dovoljenj za promet z zdravilom, glede skladnosti in učinkovitosti obstoječih rutinskih in dodatnih ukrepov za zmanjšanje tveganja pri peroralnih in lokalnih zdravilih, ki vsebujejo retinoide, v zvezi s teratogenimi učinki in nevropsihiatričnimi motnjami. Odbor je upošteval tudi stališča bolnikov in zdravstvenih delavcev v zvezi z njihovim razumevanjem tveganja za teratogenost, povezanega z uporabo zdravil, ki vsebujejo retinoide, in seznanjenostjo s tem tveganjem;
- kar zadeva tveganje za teratogenost, je odbor PRAC potrdil, da so vsi peroralni retinoidi (acitretin, alitretinoin, beksaroten, izotretinoin in tretinoin) zelo teratogeni in morajo biti še naprej kontraindicirani med nosečnostjo in pri ženskah v rodni dobi, razen kadar te uporabljajo učinkovito kontracepcijo. Glede na indikacijo in populacije bolnikov, ki uporabljajo acitretin, alitretinoin in izotretinoin, je bilo ocenjeno, da mora biti vsaka uporaba teh peroralnih retinoidov pri bolnicah s tveganjem za nosečnost v skladu s pogoji programa preprečevanja nosečnosti. Za tretinoin in beksaroten je bilo ocenjeno, da so obstoječi ukrepi za zmanjšanje tveganja v luči onkoloških indikacij, specialistične obravnave v bolnišničnem okolju in ogrožene populacije ustrezni in sorazmerni;
- odbor PRAC je zaključil tudi, da je treba nadalje uskladiti in racionalizirati ukrepe v okviru programa preprečevanja nosečnosti, vključno s povezanimi izobraževalnimi gradivi za peroralne retinoide acitretin, alitretinoin in izotretinoin, da se zagotovi, da so ti ukrepi optimalni za podporo pogovorom med bolniki in zdravstvenimi delavci o tveganjih in povezanih ukrepih za zmanjšanje tveganja;
- odbor PRAC je nadalje menil, da je za peroralne retinoide acitretin, alitretinoin in izotretinoin treba opraviti študijo o uporabi zdravil z dopolnilno raziskavo, namenjeno oceni učinkovitosti predlaganih posodobljenih ukrepov za zmanjšanje tveganja;
- tudi neposredna obvestila za zdravstvene delavce so bila ocenjena kot primerna za vse peroralne in lokalne retinoide;
- kar zadeva tveganje lokalnih retinoidov (adapalena, alitretinoina, izotretinoina, tretinoina in tazarotena) za teratogenost, je odbor PRAC zaključil, da razpoložljivi podatki kažejo, da je sistemsko izpostavljenost po lokalni uporabi po pričakovanju zanemarljiva in ni verjetno, da bi pri plodu povzročila neželene izide. Vendar glede na dejstvo, da smo ljudje najbolj občutljivejša vrsta za retinoidno embriopatijo in da k povečani sistemski izpostavljenosti lahko prispeva še več drugih dejavnikov, kot sta čezmerna uporaba in poškodovana kožna pregrada, se je odbor PRAC strinjal, da tveganja za teratogenost ni mogoče popolnoma izključiti. Odbor PRAC zato priporoča, da je treba uporabo lokalnih retinoidov med nosečnostjo in pri ženskah, ki načrtujejo nosečnost, kontraindicirati, saj ta zdravila niso indicirana za življenjsko nevarna stanja;

- kar zadeva nevropsihiatrične motnje, je odbor PRAC ugotovil, da so razpoložljivi podatki omejeni, in ocenil, da ni mogoče določiti jasne vzročne povezave s peroralnimi retinoidi. Z upoštevanjem ciljne populacije bolnikov je odbor PRAC priznal, da obstaja možnost osnovnega tveganja za psihiatrične motnje, zato je priporočil spremembe informacij o zdravilu, kot so opozorila in previdnostni ukrepi, tako da bodo odražali trenutno razpoložljive dokaze;
- odbor PRAC je nadalje ugotovil, da so podatki o nevropsihiatričnih učinkih po lokalnem dajanju retinoidov zelo omejeni. Glede na to in na zanemarljivo sistemsko izpostavljenost po lokalni uporabi je odbor PRAC ocenil, da nadaljnje aktivnosti za zmanjšanje tveganja niso potrebne.

Glede na zgoraj navedeno odbor PRAC meni, da je razmerje med tveganji in koristmi zdravil, ki vsebujejo retinoide, še naprej ugodno, pod pogojem, da se upoštevajo dogovorjene spremembe informacij o zdravilu in načrta za obvladovanje tveganja, pogojev dovoljenj za promet z zdravilom in povezanega obveščanja.

Odbor PRAC posledično priporoča spremembo pogojev dovoljenj za promet z zdravili, ki vsebujejo retinoide.

Mnenje odbora CHMP

Potem ko je odbor CHMP pregledal priporočilo odbora PRAC, se je strinjal s končnimi zaključki in podlago za priporočilo.

Odbor CHMP je pojasnil, da je treba načrt obveščanja spremeniti tako, da bo navajal „zdravstveni delavci, ki utegnejo biti vključeni v obravnavo bolnikov, zdravljenih z retinoidi“.

Splošni zaključek

Odbor CHMP posledično meni, da je razmerje med tveganji in koristmi zdravil, ki vsebujejo retinoide, še naprej ugodno, pod pogojem, da se upoštevajo dogovorjene spremembe informacij o zdravilu in načrta za obvladovanje tveganja, pogojev dovoljenj za promet z zdravilom in povezanega obveščanja.

Zato priporoča spremembo pogojev dovoljenj za promet z zdravili, ki vsebujejo retinoide.