

Bilaga II

Vetenskapliga slutsatser

Vetenskapliga slutsatser

Den 7 juli 2016 inledde Förenade kungariket ett hänskjutningsförfarande i enlighet med artikel 31 i direktiv 2001/83/EG till följd av farmakovigilansuppgifter och begärde att PRAC (kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel) granskar de rutinmässiga åtgärder för riskminimering som vidtagits för de orala och topikala retinoiderna, för att säkerställa att de tillgängliga uppgifterna och riskerna i samband med de teratogena biverkningarna och neuropsykiatriska störningarna är exakt och konsekvent beskrivna i produktinformationen, där så är lämpligt, samt motiverade med data. Dessutom uppmanades PRAC att granska alla ytterligare åtgärder för riskminimering för att säkerställa att de är optimala vad gäller lämnad information och den tillhandahållna effektiva riskhantering som är föremål för lämplig övervakning. PRAC uppmanades att bedöma de ovanstående farhågornas inverkan på nytta-riskförhållandet för retinoidinnehållande läkemedel och att utfärda en rekommendation om huruvida produkterna ska kvarstå, ändras, tillfälligt upphävas eller återkallas.

Efter att ha granskat alla tillgängliga uppgifter för att bemöta de diskuterade farhågorna, antog PRAC en rekommendation den 8 februari 2018, vilken beaktades av CHMP (kommittén för humanläkemedel), i enlighet med artikel 107k i direktiv 2001/83/EG.

Övergripande sammanfattning av PRAC:s vetenskapliga utvärdering

PRAC granskade alla tillgängliga uppgifter från prekliniska studier, säkerhetsdata, publicerad litteratur och spontana rapporter om riskerna i samband med de teratogena biverkningarna och neuropsykiatriska störningarna av orala och topikala retinoider. I rekommendationen beaktades även synpunkterna från patienter och hälso- och sjukvårdspersonal vad gäller kommunikation, medvetenhet om och förståelse av riskerna med retinoider under graviditeten och hos kvinnor i fertil ålder, tillsammans med deras synpunkter om möjligheten att förbättra riskkommunikationen.

I granskningen bekräftas de redan kända teratogena riskerna vid användning av orala retinoider hos gravida kvinnor. Uppgifterna tyder på att risken för negativa graviditetsresultat starkare förknippas med de orala retinoiderna än de topikala retinoiderna. Reproduktionstoxicitetsdata från djur för de orala retinoiderna visar på ett typiskt mönster för retinoid embryopati. Uppgifterna från människor om kongenitala missbildningar efter oral retinoidexponering visar på en signifikant risk för retinoid embryopati (hos upp till 30 procent av exponerade foster). Det är vidare känt att spontanaborter sker hos cirka en tredjedel av gravida patienter som exponeras för orala retinoider under graviditeten. Graviditet är en absolut kontraindikation för alla orala retinoider i EU.

PRAC noterade att graviditeter fortsätter att rapporteras under behandling med orala retinoider i EU, trots att graviditetsförebyggande åtgärder har införts, inräknat graviditetspreventionsprogram.

För ett positivt nytta-riskförhållande för dessa produkter är det avgörande att man följer graviditetspreventionsprogrammen. Därför har lämpligheten av de graviditetsförebyggande åtgärderna, inräknat graviditetspreventionsprogrammen, granskats för de orala retinoiderna acitretin, alitretinoin och isotretinoin för att tillse att det tillgängliga materialet effektivt främjar användning av preventivmedel, regelbundna graviditetstester och delat ansvar mellan patienter, läkare och apotekspersonal vad gäller att följa rekommendationerna, samt att detta förmedlas konsekvent och effektivt för samtliga produkter. Vidare har innehavarna av godkännande för försäljning ålagts att utföra särskilda studier för att mäta ändamålsenligheten av de avtalade ändringarna i graviditetspreventionsprogrammen till följd av hänskjutningsförfarandet.

PRAC rekommenderade därför ändringar i produktinformationen, inräknat harmonisering av varningar och försiktighet för de orala retinoiderna acitretin, alitretinoin och isotretinoin, för att återge den teratogena risken vid deras användning, samt information till hälso- och sjukvårdspersonal genom ett direktadresserat informationsbrev. Dessutom rekommenderade PRAC ändringar i utbildningsmaterialet

för de orala retinoiderna (acitretin, alitretinoin och isotretinoin) för att säkerställa att hälso- och sjukvårdspersonal och patienter informeras om riskerna i samband med orala retinoider (acitretin, alitretinoin och isotretinoin) hos gravida kvinnor och kvinnor i fertil ålder och om de åtgärder som krävs för att minimera risken. I detta ingår patientens påminnelsekort, läkarens checklista/ bekräftelseformulär och apotekspersonalens checklista för att tillse att förskrivare och patienter förstår och är medvetna om riskerna. PRAC har även rekommenderat att utbildningsmaterialet distribueras elektroniskt, t.ex. via QR-koder och webbplatser, för att bättre utnyttja befintlig teknik, eftersom den unga patientpopulationen använder dessa produkter.

PRAC konstaterade att genomförandet av följande delar av graviditetspreventionsprogrammet måste övervägas och avtalas på nationell nivå för att beakta de olika hälsovårdssystemen inom EU:

- Genomförandet av 7-dagarsregeln för receptens giltighet, för att inte inverka på befintliga nationella lagar som föreskriver 7 dagars giltighet.
- Patientens underskrift på läkarens checklista/bekräftelseformulär.
- Utdelning av patientens påminnelsekort.
- Apotekspersonalens checklista.
- En tabell för inplanerade besök i patientens påminnelsekort.
- Att ett piktogram/en symbol kan åtfölja varningsrutans ordalydelse och införas i den visuella påminnelsen på den yttre förpackningen för att varna patienterna om den skada som det ofödda barnet kan lida och behovet av effektiva preventivmedel vid användning av läkemedlet.

Vad gäller de onkologiska indikationerna för oralt tretinoin och oralt bexaroten, fann PRAC att ytterligare åtgärder för riskminimering för dessa produkter avseende teratogena effekter, såsom en striktare produktinformation och ytterligare åtgärder för riskminimering, inte skulle tillföra ett mervärde med tanke på specialisthanteringen, populationen i riskzonen och sjukdomens art.

PRAC noterade att den systemiska exponeringen är försumbar efter topikal applicering av retinoider, och att hudsjukdomens svårighetsgrad eller omfattning inte verkar påverka detta i kliniskt nämnvärd grad. Studier som undersöker effekterna av graviditet hos människa på det systemiska upptaget av topikala retinoider saknas även. Det rådde dock konsensus om att flera andra faktorer kan bidra till en ökad systemisk exponering, varför risken inte kan uteslutas.

Eftersom människan är den känsligaste arten för retinoid toxicitet och med tanke på de tillgängliga uppgifternas begränsningar vad gäller förståelse av det systemiska upptaget samt de möjliga riskerna, finner PRAC det lämpligt att använda ett mycket försiktigt tillvägagångssätt. Indikationerna för topikala retinoider är icke livshotande, och det finns inget absolut kliniskt behov av behandlingen under graviditet. Graviditet ska uteslutas före förskrivning. PRAC finner därför att nytta-riskförhållandet för topikala retinoider vid graviditet inte är gynnsamt och rekommenderar därför att användning av topikala retinoider ska vara kontraindicerad under graviditet och hos kvinnor som planerar att bli gravida.

PRAC konstaterar att de tillgängliga uppgifterna avseende orala retinoider och uppträdandet av neuropsykiatriska störningar leder till flera viktiga begränsningar som utesluter fastställandet av ett tydligt orsakssamband. Trots detta finner PRAC att de patientdata som lades fram i fallserier, spontana fallrapporter och enskilda patienters erfarenheter anses vara mycket viktiga. Även om den bakomliggande risken för psykiatriska störningar inom patientpopulationerna kan vara betydande, bör patienter som tar orala retinoider varnas för den potentiella risken för psykiatriska reaktioner och de tecken och symtom som de bör uppmärksamma. PRAC instämmer därför i att en varning bör medfölja till alla orala retinoider om den potentiella risken för neuropsykiatriska störningar i enlighet med vissa centrala principer. Uppgifterna för isotretinoin och alitretinoin ger stöd åt att informationen i avsnitt 4.4 och 4.8, i

produktresumén bör vara i linje med det avtalade resultatet av 2003 års hänskjutning i enlighet med artikel 30 för isotretinoin.

PRAC noterade vidare de extremt begränsade uppgifterna avseende neuropsykiatriska reaktioner efter topikal administrering av retinoider. Med tanke på detta och den försumbara systemiska exponeringen efter topikal applicering anses inte fler riskminimerande aktiviteter behövas.

Totalt sett finner PRAC att nytta-riskförhållandet för läkemedel som innehåller retinoider är fortsatt gynnsamt, men att godkännandet (godkännandena) för försäljning bör ändras för både de orala och topikala retinoiderna för att säkerställa att riskerna i samband med de teratogena biverkningarna och neuropsykiatriska störningarna är exakt och konsekvent beskrivna, där så är lämpligt.

Skäl till PRAC:s rekommendation

Skälen är som följer:

- Kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel (PRAC) har övervägt förfarandet enligt artikel 31 i direktiv 2001/83/EG för retinoidinnehållande läkemedel.
- PRAC övervägde de samlade inlämnade uppgifterna, däribland svar från innehavarna av godkännande för försäljning avseende konsekvens och ändamålsenlighet av existerande rutinmässiga och ytterligare åtgärder för riskminimering för orala och topikala retinoidinnehållande läkemedel i förhållande till teratogena effekter och neuropsykiatriska störningar. Dessutom beaktade PRAC synpunkterna från patienter och hälso- och sjukvårdspersonal avseende deras förståelse av och medvetenhet om den teratogena risken vid användning av retinoidinnehållande läkemedel.
- Vad gäller den teratogena risken bekräftade PRAC att alla orala retinoider (acitretin, alitretinoin, bexaroten, isotretinoin och tretinoin) är starkt teratogena och därför måste vara fortsatt kontraindicerade under graviditeten eller hos kvinnor i fertil ålder om de inte använder effektiva preventivmedel. Med tanke på indikationerna och de patientpopulationer som använder acitretin, alitretinoin och isotretinoin, ansågs det att all användning av dessa orala retinoider till kvinnliga patienter som kan bli gravida måste ske i enlighet med villkoren i ett graviditetspreventionsprogram. För tretinoin och bexaroten ansågs de befintliga åtgärderna för riskminimering vara tillräckliga och välavvägda, mot bakgrund av de onkologiska indikationerna, specialisthanteringen i sjukhusmiljö och populationen i riskzonen.
- PRAC fann det även nödvändigt att ytterligare harmonisera och anpassa åtgärderna i graviditetspreventionsprogrammet, däribland tillhörande utbildningsmaterial för de orala retinoiderna acitretin, alitretinoin och isotretinoin, för att säkerställa att dessa ger optimalt stöd åt diskussioner mellan patienter och sjukvårdspersonal om riskerna och de tillhörande åtgärderna för riskminimering.
- För de orala retinoiderna acitretin, alitretinoin och isotretinoin fann PRAC vidare att en studie av läkemedelsanvändning bör utföras med en kompletterande undersökning för att bedöma ändamålsenligheten av de föreslagna uppdaterade åtgärderna för riskminimering.
- En direktinformation till sjukvårdspersonalen (ett DHPC-brev) ansågs också nödvändig för alla orala och topikala retinoider.
- Vad gäller den teratogena risken med topikala retinoider (adapalen, alitretinoin, isotretinoin, tretinoin och tazaroten), fann PRAC att de tillgängliga uppgifterna visar att den systemiska exponeringen efter topikal applicering förväntas vara försumbar och inte torde leda till någon negativ fosterpåverkan. Med tanke på att människan är den känsligaste arten för retinoid embryopati och att flera andra faktorer kan bidra till en ökad systemisk exponering, t.ex. överanvändning och en skadad hudbarriär,

instämde PRAC dock i att den teratogena risken inte fullständigt kan uteslutas. PRAC rekommenderade därför att användningen av topikala retinoider bör vara kontraindicerad under graviditeten och hos kvinnor som planerar att bli gravida till följd av indikationernas icke livshotande art.

- Vad gäller neuropsykiatriska störningar noterade PRAC begränsningarna i de tillgängliga uppgifterna och fann att inget tydligt orsakssamband med de orala retinoiderna kunde fastställas. Efter att ha beaktat målpatientpopulationen ansåg PRAC dock att det finns en möjlig bakomliggande risk för psykiatriska störningar och rekommenderade därför vissa ändringar i produktinformationen, t.ex. varningar och försiktighet, och för att rätt återge den aktuella nivån för de tillgängliga rönen.
- PRAC noterade vidare de extremt begränsade data avseende neuropsykiatriska reaktioner efter topikal administrering av retinoider. På grund av detta och den försumbara systemiska exponeringen efter topikal användning fann PRAC att inga fler riskminimerande aktiviteter anses vara nödvändiga.

PRAC finner av denna anledning att nytta-riskförhållandet för retinoidinnehållande läkemedel är fortsatt gynnsamt med reservation för de avtalade ändringarna i produktinformationen och riskhanteringsplanen, villkoren för godkännandena för försäljning och den relaterade kommunikationen.

PRAC rekommenderar därför ändring av villkoren för godkännandena för försäljning av retinoidinnehållande läkemedel.

CHMP:s yttrande

Efter att ha granskat PRAC:s rekommendation instämmer CHMP i PRAC:s övergripande slutsatser och skäl till rekommendation.

CHMP tydliggjorde att kommunikationsplanen ska modifieras så att där står "hälso- och sjukvårdspersonal som kan ingå i hanteringen av patienter som behandlas med retinoider".

Övergripande slutsatser

CHMP finner därför att nytta-riskförhållandet för retinoidinnehållande läkemedel är fortsatt gynnsamt med reservation för de avtalade ändringarna i produktinformationen och riskhanteringsplanen, villkoren för godkännandena för försäljning och den relaterade kommunikationen.

CHMP rekommenderar därför ändring av villkoren för godkännandena för försäljning av retinoidinnehållande läkemedel.