

## **Приложение II**

### **Научни заключения**

## **Научни заключения**

На 7 юли 2016 г. Обединеното кралство започна процедура за сезиране съгласно член 31 от Директива 2001/83/ЕО вследствие на данни от проследяване на лекарствената безопасност и поиска от PRAC да преразгледа съществуващите рутинни мерки за свеждане на риска до минимум във връзка с ретиноидите за перорално и локално приложение, за да се гарантира, че наличните данни и рисковете, свързани с нежеланите тератогенни ефекти и невропсихиатричните нарушения, са точно и последователно отразени в информацията за продукта в случаите, когато това е уместно и обосновано от данните. Освен това от PRAC е поискано да преразгледа всички допълнителни мерки за свеждане на риска до минимум, за да се гарантира оптималният им характер по отношение на предоставянето на информация и осигуряването на ефективно и подлежащо на подходящ контрол управление на риска. От PRAC е поискано да оцени въздействието на горепосочените проблеми върху съотношението полза/риск на лекарствените продукти, съдържащи ретиноиди, и да издаде препоръка относно това дали те трябва да бъдат запазени, променени, спрени или оттеглени.

След като преразгледа всички налични данни, за да отговори на обсъжданите проблеми, на 8 февруари 2018 г. PRAC прие препоръка, която след това е разгледана от CHMP в съответствие с член 107к от Директива 2001/83/ЕО.

## **Общо резюме на научната оценка на PRAC**

PRAC преразгледа всички налични данни от предклинични проучвания, проследяване на лекарствената безопасност, публикуваната литература и спонтанни съобщения относно рисковете, свързани с нежелани тератогенни ефекти и невропсихиатрични нарушения на ретиноидите за перорално и локално приложение. Освен това в препоръката са взети предвид мненията на пациенти и медицински специалисти по отношение на съобщаването, осведомеността и разбирането на рисковете от употребата на ретиноиди по време на бременност и при жени с детероден потенциал, както и мненията им относно възможностите за подобряване на съобщаването на информация за риска.

Преразглеждането потвърди вече известните тератогенни рискове, свързани с употребата на перорални ретиноиди при бременни жени. Данните навеждат на заключението, че рискът за неблагоприятни изходи от бременността е по-силно свързан с пероралните ретиноиди, отколкото с локално прилаганите ретиноиди. Данните за репродуктивна токсичност при животни за пероралните ретиноиди показват типична картина на ретиноидна ембриопатия. Данните за вродени малформации след експозиция на перорални ретиноиди при хора показват значителен риск от ретиноидна ембриопатия (до 30 % от изложените фетуси); освен това е известно, че приблизително при една трета от бременните пациентки, изложени на перорални ретиноиди по време на бременността, ще настъпят спонтанни аборти. Бременността е абсолютно противопоказана при употребата на всички перорални ретиноиди в ЕС.

PRAC отбеляза, че въпреки въвеждането на мерки за предпазване от забременяване, включително програми за превенция на бременността (ППБ), в ЕС продължават да се съобщават случаи на бременност по време на лечение с перорален ретиноид.

Спазването на ППБ е от решаващо значение за положителното съотношение полза/риск за тези продукти. Поради това е преразгледана адекватността на мерките за предпазване от забременяване, включително ППБ, за пероралните ретиноиди ацитретин, алитретиноин и изотретиноин, за да се гарантира, че наличните материали ефективно насърчават употребата на контрацепция, редовните тестове за бременност и съвместната отговорност на пациенти, лекари и фармацевти при придържане към препоръките, както и че това се съобщава последователно и ефективно за всички продукти. Освен това вследствие на сезирането на притежателите на разрешения за употреба е наложено провеждането на специфични проучвания за измерване на ефективността на договорените промени в ППБ.

В това отношение PRAC препоръча изменения в продуктова информация, включително хармонизиране на предупрежденията и предпазните мерки при употреба за пероралните ретиноиди ацитретин, алитретиноин и изотретиноин, за да се отрази тератогенният риск, свързан с употребата им и съобщение до медицинските специалисти чрез пряко съобщение до медицинските специалисти. В допълнение PRAC препоръча промени в обучителните материали за пероралните ретиноиди (ацитретин, алитретиноин и изотретиноин), за да се гарантира, че медицинските специалисти и пациентите са информирани за рисковете, свързани с пероралните ретиноиди (ацитретин, алитретиноин и изотретиноин) при бременни жени и жени в детородна възраст, и за мерките, необходими за свеждане на риска до минимум. Те включват карта за напомняне на пациента, контролен списък/формуляр за потвърждение за лекаря и контролен списък за фармацевта, които гарантират, че предписващите и пациентите разбират рисковете и са осведомени за тях. PRAC препоръча също обучителните материали да бъдат разпространявани по електронен път, например QR кодове и уебсайтове, за да се използва по-добре съществуващата технология, като се има предвид младата популация пациенти, използваща тези продукти.

PRAC признава, че прилагането на следните елементи на ППБ трябва да бъде обсъдено и договорено на национално равнище, за да се вземат под внимание различните системи на здравеопазването в ЕС:

- прилагане на правилото за 7-дневна валидност на рецептата, за да не се повлияе на съществуващи национални законодателства, в които се предвижда 7-дневна валидност;
- подпис от пациента на контролния списък/формуляра за потвърждение за лекаря;
- разпространение на картата за напомняне на пациента;
- контролен списък за фармацевта;
- включване на таблицата за посещения в картата за напомняне на пациента;
- опция за пиктограма/символ, която(който) да придружава текста за предупреждение в каре и да бъде включена(включен) във визуалното напомняне върху външната опаковка, за да предупреждава пациентите за увреждането на нероденото бебе и за необходимостта от ефективна контрацепция при употребата на лекарствения продукт.

PRAC счита, че с оглед на онкологичните показания за пероралния третиноин и пероралния бексаротен, други мерки за свеждане на риска до минимум за тези продукти по отношение на тератогенните ефекти, например изменение на продуктова информация и допълнителни мерки за свеждане на риска до минимум, не осигуряват допълнителна полза, като се имат предвид специализираното лечение, рисковото население и естеството на заболяването.

PRAC отбелязва, че системната експозиция е незначителна след локално приложение на ретиноиди и че това, изглежда, не се влияе в клинично значима степен от тежестта или степента на кожно заболяване. Липсват също проучвания, изследващи ефектите от бременността при хора върху системната абсорбция на локалните ретиноиди. Съществува обаче консенсус, че няколко други фактора могат да допринесат за повишена системна експозиция и следователно рискът не може да се изключи.

Като се има предвид, че хората са най-чувствителните видове по отношение на ретиноидната токсичност, и предвид ограничените налични данни по отношение на разбирането на системната абсорбция и възможните рискове, PRAC счита за целесъобразно да се възприеме много предпазлив подход. Показанията за локалните ретиноиди не са животозастрашаващи и няма абсолютна клинична нужда от лечение по време на бременност, като преди предписване трябва да се изключи бременност. Поради това PRAC заключава, че съотношението полза/риск за локални ретиноиди при бременност не е благоприятно и следователно препоръчва

употребата на локални ретиноиди да бъде противопоказана по време на бременност и при жени, планиращи бременност.

PRAC признава, че наличните данни във връзка с пероралните ретиноиди и появата на невропсихиатрични нарушения имат редица важни ограничения, които изключват установяването на ясна причинно-следствена връзка. Същевременно PRAC счита, че данните от пациенти, представени в поредица от случаи, спонтанни съобщения за случаи и опитът на отделните пациенти, са много важни. Въпреки че основният риск от психиатрични нарушения в популациите пациенти може да бъде значителен, препоръчително е пациентите, приемащи перорални ретиноиди, да бъдат предупредени за потенциалния риск от психиатрични реакции и за признаци и симптоми, за които да следят. Следователно PRAC се съгласява, че всички перорални ретиноиди трябва да съдържат предупреждение за потенциалния риск от невропсихиатрични нарушения в съответствие с някои основни принципи. Данните потвърждават, че информацията за изотретиноин и алитретиноин в точка 4.4 и 4.8 от КХП трябва да съответства на договорения от 2003 г. резултат от сезирането по член 30 за изотретиноин.

Освен това PRAC отбелязва изключително ограничените данни за невропсихиатричните реакции след локално приложение на ретиноиди. Предвид това и предвид незначителната системна експозиция след локално приложение не се налагат допълнителни дейности за свеждане на риска до минимум.

Като цяло PRAC заключава, че съотношението полза/риск за лекарствените продукти, съдържащи ретиноиди, остава благоприятно, но разрешението(ята) за употреба както за пероралните, така и за локалните ретиноиди трябва да бъде(ат) променено(ени), за да се гарантира, че рисковете, свързани с нежеланите тератогенни ефекти и невропсихиатричните нарушения, са точно и последователно отстранени, ако е необходимо.

### **Основания за препоръката на PRAC**

Като се има предвид, че

- Комитетът за оценка на риска при проследяване на лекарствената безопасност (PRAC) разгледа процедурата по член 31 от Директива 2001/83/ЕО за лекарствените продукти, съдържащи ретиноиди.
- PRAC разгледа цялата представена информация, включително отговорите на притежателите на разрешения за употреба относно последователността и ефективността на съществуващите рутинни и допълнителни мерки за свеждане на риска до минимум при лекарствени продукти, съдържащи ретиноиди, за перорално и локално приложение поради тератогенни ефекти и невропсихиатрични нарушения. Освен това PRAC разгледа мненията на пациенти и медицински специалисти във връзка с тяхното разбиране и осведоменост за тератогенния риск, свързан с употребата на лекарства, съдържащи ретиноиди.
- По отношение на тератогенния риск PRAC потвърди, че всички перорални ретиноиди (ацитретин, алитретиноин, бексаротен, изотретиноин и третиноин) са силно тератогенни и затова трябва да продължат да бъдат противопоказани по време на бременност или при жени с детороден потенциал, освен ако не се използва ефективна контрацепция. Предвид показанията и популациите пациенти, които приемат ацитретин, алитретиноин и изотретиноин, се счита, че всяко приложение на тези перорални ретиноиди при жени, при които съществува риск от забременяване, трябва да бъде в съответствие с условията на програмата за превенция на бременността (ППБ). За третиноин и бексаротен се счита, че в контекста на онкологичните показания, специализираното лечение в болнични условия и

популацията в риск, съществуващите мерки за свеждане на риска до минимум са подходящи и пропорционални.

- PRAC стигна също до заключението, че е необходимо допълнително хармонизиране и рационализиране на мерките в ППБ, включително свързаните с нея обучителни материали за пероралните ретиноиди ацитретин, алитретиноин и изотретиноин, за да се гарантира оптималния им характер с оглед подпомагане на дискусиите между пациенти и медицински специалисти за рисковете и мерките за свеждане на риска до минимум.
- Освен това PRAC счита, че за пероралните ретиноиди ацитретин, алитретиноин и изотретиноин трябва да се проведат проучване за използването на продукта и допълнително изследване, за да се оцени ефективността на предложените актуализирани мерки за свеждане на риска до минимум.
- Прякото съобщение до медицинските специалисти (ДНПС) също се счита за подходящо при всички перорални и локални ретиноиди.
- По отношение на тератогенния риск от локални ретиноиди (адапален, алитретиноин, изотретиноин, третиноин и тазаротен) PRAC стигна до заключението, че наличните данни показват, че след локално приложение се очаква системната експозиция да бъде незначителна и е малко вероятно да доведе до неблагоприятен изход за фетуса. Същевременно предвид факта, че хората са най-чувствителните видове към ретиноидната ембриопатия и че редица други фактори могат да допринесат за повишена системна експозиция, например прекомерна употреба и увредена кожна бариера, PRAC се съгласи, че тератогенният риск не може да бъде напълно изключен. Поради това PRAC препоръчва употребата на локални ретиноиди да бъде противопоказана по време на бременност и при жени, които планират бременност, като се има предвид неживотозастрашаващият характер на показанията.
- По отношение на невропсихиатричните нарушения PRAC изтъкна ограничените налични данни и счита, че не може да се установи ясна причинно-следствена връзка с пероралните ретиноиди. Същевременно, като се има предвид целевата популация пациенти, PRAC признава възможния основен риск от психиатрични нарушения и поради това препоръчва някои промени в продуктовата информация, например предупреждения и предпазни мерки, така че сегашното ниво на наличните данни да бъде съответно отразено.
- Освен това PRAC отбеляза изключително ограничените данни, свързани с невропсихиатричните реакции след локално приложение на ретиноиди. Предвид това и предвид незначителната системна експозиция след локално приложение PRAC счита, че не се налагат допълнителни дейности за свеждане на риска до минимум.

С оглед на горепосоченото PRAC счита, че съотношението полза/риск за лекарствените продукти, съдържащи ретиноиди, остава благоприятно при спазване на договорените изменения на информацията за продукта и плана за управление на риска, условията на разрешенията за употреба и свързаното с тях съобщение.

Като следствие PRAC препоръчва промяна в условията на разрешенията за употреба за лекарствените продукти, съдържащи ретиноиди.

### **Становище на СМНР**

След като преразгледа препоръката на PRAC, СМНР се съгласи с общите заключения и основания за препоръката на PRAC.

СМНР поясни, че комуникационният план трябва да бъде променен, за да гласи „медицински специалисти, които могат да бъдат включени в лечението на пациенти, лекувани с ретиноиди“.

### ***Общо заключение***

Като следствие, СНМР счита, че съотношението полза/риск за лекарствени продукти, съдържащи ретиноиди, остава благоприятно при спазване на договорените изменения на информацията за продукта и плана за управление на риска, условията на разрешенията за употреба и свързаното с тях съобщение.

Следователно СНМР препоръчва изменение на условията на разрешенията за употреба на лекарствени продукти, съдържащи ретиноиди.