

Neotigason (acitretin) 10 mg kapsel, hård
Neotigason (acitretin) 25 mg kapsel, hård

Version 3.0

OFFENTLIG SAMMANFATTNING AV RISKHANTERINGSPLANEN

VI.2 Delområden av en offentlig sammanfattning

VI.2.1 Information om jukdomsförekomst

Svåra fall av psoriasis inklusive: erythrodermisk psoriasis, lokal eller generaliserad pustulös psoriasis, (allvarlig kronisk hudsjukdom som kännetecknas av röda fläckar på huden som ofta åtföljs av gråvita fjäll av döda hudceller)

Psoriasis är en långvarig hudåkomma som drabbar ungefär 2–4 % av befolkningen i västvärlden. Vithyade har större benägenhet att drabbas av psoriasis än människor från andra etniska grupper.¹

Psoriasis är ofta ärftligt men kan även utlösas eller förvärras av rökning, fetma, alkoholförtäring, diet, infektioner, läkemedel och stressiga livssituationer.²

Fastän psoriasis vanligtvis inte är livshotande (godartad), är det en livslång sjukdom med remissioner och skov. Ibland hjälper inte behandling mot åkomsten. I svåra fall kan åkomsten leda till inflammation i lederna. Ungefär 17–55 % av patienterna upplever förbättring av psoriasis i varierande grad.⁵

Allvarliga keratiniseringsrubbingar som: kongenital iktyos, pityriasis rubra pilaris, Dariers sjukdom, andra keratiniseringsrubbingar som kan vara resistenta mot andra behandlingar (allvarliga åkommor med torr hud och fjällning)

Kongenital iktyos

Vanlig iktyos (iktyos vulgaris) är en ärftlig hudsjukdom där döda hudceller ackumuleras i tjocka, torra fjäll på huden. Vanlig iktyos förekommer hos 1 av 300 personer i USA, och förekommer lika ofta hos båda könen och hos alla folkgrupper.

Sjukdomen framträder vanligtvis under det första levnadsåret och i de flesta fall före 5-årsåldern. Fjällningens allvarlighetsgrad ökar vanligtvis fram till puberteten och sedan brukar symptomen minska med stigande ålder. Vanlig iktyos är en kronisk åkomma som ofta kräver långtidsbehandling.⁶

Pityriasis rubra pilaris

Pityriasis rubra pilaris är en sällsynt hudsjukdom som orsakar kontinuerlig hudinflammation och hudflagning. Den drabbar personer inom alla rasgrupper och förekommer hos män och kvinnor lika ofta. Sjukdomen kan bryta ut under barndomen (ärftlig form) eller i vuxen ålder (förvärvad form).

Patienter med pityriasis rubra pilaris kan få värkande onormal förtjockning på handflator och fotsulor med omfattande inverkan på vardagslivet. Dessa patienters allmänna tillstånd är relaterat till eventuell generalisering när det gäller hudrodnader.⁷

Keratodermia palmoplantaris

Ärftlig keratodermia palmoplantaris är en hudsjukdom som kännetecknas av hudförhårdnader på handflator och fotsulor. Sjukdomen är ovanlig (drabbar 5,2 per 10 000 invånare) och förekommer oftare hos män än hos kvinnor. Åkomman kan antingen vara ärftlig eller förvärvad och kan även uppträda i form av associerade syndrom där keratodermia palmoplantaris är den huvudsakliga komponenten. De ärftliga formerna kan vara begränsade till händer och fötter eller vara associerade med mer generaliserade hudsjukdomar.⁴²

Dariers sjukdom

Dariers sjukdom är ganska ovanlig och uppträder oftast under sen barndom till tidig vuxenålder. Det är en ärftlig sjukdom och drabbar män och kvinnor lika ofta. Patienter kan få kliande hud och ibland även värk vid det drabbade området. Patienter som har denna sjukdom är mer känsliga mot hudinfektioner.⁸

Lichen planus

Lichen planus förekommer oftast hos medelålders män och kvinnor. Sjukdomen kan förekomma på huden, i munnen eller på könsorganen. Risken för hudcancer är liten när sjukdomen förekommer på huden, men vid förekomst i munnen är risken högre. Den totala risken är däremot låg (mindre än 2 %).⁴³

VI.2.2 Sammanfattning av nyttan av behandlingen

Sammanlagt 12 kliniska studier har visat att acitretin i doser på 25 till 35 mg per dag lämpar sig för behandling av psoriasis. Resultaten av dessa studier visade fullständig lindring av psoriasis hos 31,5 % av patienterna, en markant förbättring hos 16,5 % av patienterna, en mindre förbättring hos 12,5 % av patienterna och 8,5 % av patienterna upplevde ingen förändring eller en försämring av sjukdomen. Resultaten visade även att de bästa effekterna uppnåddes hos de mer allvarliga och sällsynta formerna av psoriasis (pustulös och erytrodermisk psoriasis) än hos den vanligare plackliknande typen av psoriasis.³⁹

En studie som genomfördes på 30 patienter (26 män och 4 kvinnor i åldrarna 18–70 år) med allvarliga keratiniseringsrubbingar som behandlades med 35 mg acitretin under 4 veckor följt av doser på 20–50 mg/dag, visade remission eller markant förbättring hos 23 av 30 patienter. Fjällning, rodnad, klåda och onormal förtjockning på handflator och fotsulor påverkades positivt. Studien påvisade att acitretin är effektivt mot olika keratiniseringsrubbingar där systemiska retinoider är de enda läkemedel som ger signifikant förbättring.⁴⁰

Sextiofem patienter med lichen planus omfattades i en 8-veckors studie. Patienterna som behandlades med 30 mg acitretin per dag (64 %) visade märkbar förbättring jämfört med dem som inte fick någon behandling (13 %). Under de följande 8 veckorna reagerade dessutom 83 % av de patienter som inte fick någon behandling tidigare positivt på behandling med acitretin. Denna studie visade att behandling med acitretin är lämpligt och effektivt för olika fall av lichen planus.⁴⁴

VI.2.3 Okända faktorer för nyttan av behandlingen

Baserat på tillgängliga data har man inte identifierat några kunskapsluckor gällande effektivitet hos målpopulationen som kan motivera effektivitetsstudier efter godkännande. Dessutom finns det inget som tyder på att behandlingsresultaten skulle bli annorlunda i någon undergrupp av målgruppen, om man räknar med faktorer som ålder, kön, etnicitet och nedsatt organfunktion.

VI.2.4 Sammanfattning av säkerhetsfrågor

Viktiga kända risker

| Risk | Vad är känt | Förebyggande möjligheter |
|---|--|--|
| Ökad risk för missbildning om inte alkoholintaget begränsas, och för bildning av en förening (etretinat) som kan vara skadlig för det ofödda barnet (Teratogenicitet, ökad risk om inte alkoholintaget begränsas (omvandling till etretinat)) | Acitretin orsakar missbildningar hos det ofödda barnet (defekter i skallben, ansiktsben och hjärta, vaskulära och cerebrala missbildningar, skelettdeformiteter). Hos gravida kvinnor som får bloddonation från patienter som behandlas med acitretin löper barnet också en hög risk att drabbas av missbildningar. Samtidig förtäring av acitretin och alkohol kan leda till bildning av en förening (etretinat) som kan vara skadlig för det ofödda barnet, och det tar lång tid för kroppen att helt göra sig av med etretinat. | Preventiva åtgärder mot graviditet och graviditetstest krävs vid behandling med acitretin och i 3 år efter avslutad behandling. Kvinnor i fertil ålder får inte ta emot blod från patienter som behandlas eller har behandlats med acitretin de senaste 3 åren. Kvinnor i fertil ålder får inte konsumera alkohol (i drycker, livsmedel eller läkemedel) under behandling med acitretin och under 2 månader efter avslutad behandling. Kvinnor i fertil ålder ska använda ett effektivt preventivmedel utan avbrott i minst 4 veckor innan behandling med acitretin inleds, under behandlingen och i 3 år efter behandlingen. Det primära preventivmedlet är ett kombinerat hormonellt preventivmedel eller en spiral, och användning av kondom eller pessar är också rekommenderat. Minipiller rekommenderas inte. Läkaren ska be kvinnan göra ett graviditetstest senast 3 dagar innan behandling inleds, och testet måste vara negativt. Behandling med acitretin ska börjas efter det negativa graviditetstestet, den andra eller tredje dagen i nästa menstruationsperiod. Graviditetstest ska genomföras var 28 dag under behandling med acitretin. Innan receptet förnyas måste läkaren be om ett negativt graviditetstest. Testet får inte vara äldre än 3 dagar. Efter avslutad behandling med acitretin, ska ett graviditetstest tas med 1–3 månaders intervall under 3 år efter att den sista dosen givits. |
| Amning; toxicitet hos barnet | En studie av elimineringen av acitretin i bröstmjolk genomfördes, och det fastställdes att 1,5 % av moderns dos förs över till mjölken. | Amning är kontraindicerat under behandling med acitretin. |

| | | |
|--|---|--|
| Ökat tryck i huvudet – läkemedelsinteraktion med tetracykliner som leder till ökat tryck i huvudet (Godartad intrakraniell hypertension, läkemedelsinteraktion med tetracykliner vilket leder till ökad risk) | Acitretin kan orsaka ökat tryck i huvudet. Möjliga symptom: svår huvudvärk, illamående, kräkningar och synrubbningar. | Om du upplever sådana symptom ska du tala med din läkare så snart som möjligt. Samtidig användning av acitretin och andra läkemedel som kan orsaka ökat tryck i huvudet (tetracykliner) är kontraindicerat. |
| Leverproblem – läkemedelsinteraktion med metotrexat som leder till ökad risk för leverinflammation (Leverdysfunktion, läkemedelsinteraktion med metotrexat som leder till ökad risk för hepatit) | Acitretin kan orsaka gulfärgning av hud och ögonvitor, vilket kan vara ett tecken på gulsot (mycket sällsynt – kan förekomma hos upp till 1 av 10 000 användare) eller leverinflammation (mindre vanligt – kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare). Andra symptom kan vara nedsatt aptit, feber, allmän sjukdomskänsla, illamående, mörkfärgad urin och bukbesvär. | Blodprov för att kontrollera leverfunktionen ska tas innan behandling inleds samt regelbundet under behandlingen. Patienter med allvarligt nedsatt leverfunktion (kontraindicerat) löper större risk. Kombinerad behandling med metotrexat och acitretin är också kontraindicerat på grund av ökad risk för leverinflammation. |
| Blodfettsnivåer (lipider) (Hyperkolesterolemi och hypertriglyceridemi) | Vid behandling med höga doser av acitretin har reversibel förhöjning av fett (lipid) i blodet inträffat, särskilt hos högriskpatienter och vid långtidsbehandling. | Blodfettsnivåerna (lipider) ska kontrolleras innan behandlingen påbörjas och regelbundet under behandlingen. Acitretin är kontraindicerat hos patienter med kroniskt onormalt förhöjda blodfettsvärden. |
| Onormal bildning av nytt ben på benytorna (exostos) hos vuxna, särskilt hos äldre vid långtidsbehandling (avvikelser i benbildningen hos vuxna, särskilt hos äldre vid långtidsbehandling) Benförändringar har observerats hos barn i samband med etretinat | Acitretin kan orsaka förändringar i bentillväxten, det vill säga i bildningen av nytt ben på benytorna. | Läkaren kan även regelbundet kontrollera benens tillstånd, eftersom acitretin kan orsaka benförändringar, särskilt hos barn och äldre som genomgår långtidsbehandling. |
| Förändringar i glukostoleransen (förändringar i glukosmetabolismen) | Hos personer med diabetes kan retinoider antingen förbättra eller förvärra glukostoleransen. | Blodsockernivåerna hos dessa personer måste därför kontrolleras oftare i början av behandlingen. |

Viktiga eventuella risker

| Risk | Vad är känt |
|--|---|
| Humörsvängningar (inklusive irritabilitet, aggressivitet och depression) | Behandling med höga doser av acitretin kan orsaka humörsvängningar (inklusive irritabilitet, aggressivitet och depression). |

Återstående information

| Risk | Vad är känt |
|------------------------------------|---|
| Risker vid livslång administrering | Acitretin kan orsaka förändringar i bentillväxten, det vill säga i bildningen av nytt ben på benytorna, vid långtidsbehandling. Reversibel förhöjning av fett (lipid) i blodet har inträffat, särskilt hos högriskpatienter och vid långtidsbehandling. I dagsläget är inte alla följder av livslång administrering av acitretin kända. |

VI.2.5 Sammanfattning av riskminimeringsåtgärder

För alla läkemedel finns det en produktresumé som ger läkare, apotekspersonal och annan hälso- och sjuk- vårdspersonal information om hur läkemedlet används, risker gällande användning och rekommendationer för minimering av dem. En allmänspråklig kortversion av produktresumén finns i form av bipackssedel. Åtgärderna som anges i produktresumén och bipackssedeln är rutinmässiga riskminimeringsåtgärder.

Produktresumén och bipackssedeln kan hittas på Fimeas webbplats www.fimea.fi.

Detta läkemedel har speciella villkor eller begränsningar (ytterligare riskminimeringsåtgärder) för en säker och effektiv användning. Fullständig information av dessa villkor och nyckelbudskap av utbildningsmaterial har publicerats av Europeiska läkemedelsverket. I Fimeas webbtjänst finns länkar till dessa läkemedelshandlingar. Implementering av ytterligare riskminimeringsåtgärder beror ändå på överenskommelsen mellan tillverkaren och den nationella läkemedelsmyndigheten i medlemslandet.

Ytterligare riskminimeringsåtgärder för följande risker är:

Risk för missbildning och bildning av en förening (etretinat) som kan vara skadlig för det ofödda barnet

| |
|--|
| <p>➤ Distribution av direkt brev till hälso- och sjukvården (DHPC)</p> |
| <p><u>Mål och motivering</u> Målet är att understryka de viktigaste problemen direkt för föreskrivande läkare.</p> |
| <p><u>Sammanfattning av huvudsakliga ytterligare riskminimeringsåtgärder</u> I brevet till hälso- och sjukvården (DHPC) understryks de risker som är förknippade med alkoholförtäring och bloddonation, samt risken för teratogenicitet.</p> |
| <p>➤ Utbildning av vårdpersonal och patient</p> |
| <p><u>Mål och motivering</u> Målet är att säkerställa säker användning av acitretin vid graviditet och vid exponering av ofödda barn. En beskrivning ges av de åtgärder som kvinnor i fertil ålder kan vidta för att undvika graviditet, och hur andra patientgrupper kan minska risken för exponering av foster. Ytterligare riskhanteringsåtgärder krävs för att bättre informera läkare och patienter om denna stora risk som innebär allvarliga konsekvenser för det ofödda barnet.</p> |
| <p><u>Sammanfattning av huvudsakliga ytterligare riskminimeringsåtgärder</u> Distribution av utbildningsmaterial i syfte att understryka behovet av att använda preventivmedel under behandling med acitretin, behovet för månatliga graviditetstester innan receptet förnyas, samt distribution av samtyckesformulär som undertecknas av kvinnor i fertil ålder. <u>Programmet för att förhindra graviditet består av:</u> – Läkarens vägledning till förskrivning av acitretin – Kontrollista för läkare vid förskrivning till kvinnliga patienter – Vägledning för apotekspersonal vid receptförskrivning av acitretin – Vägledning för patienten vid användning av acitretin – Formulär för godkännande för kvinnliga patienter – Formulär för godkännande för manliga patienter</p> |

VI.2.6 Utvecklingsplan efter godkännande för försäljning

| Studie (studie-nummer) | Mål | Identifierade frågeställningar gällande säkerhet/effekt | Status | Planerat datum för interimis- och Slutresultat |
|-------------------------------|------------|--|---------------|---|
|-------------------------------|------------|--|---------------|---|

| | | | | |
|--|--|---|-----------------------------------|---------------|
| Multinationell, observationsstudie av tvärsnittskaraktär | Denna studie har som mål att utvärdera vilka effekter det förebyggande programmet mot graviditet och exponering av foster har på patienternas kunskap och eventuellt beteende vad gäller behovet att undvika graviditet under behandling med acitretin och i 3 år efter avslutad behandling. | Teratogenicitet, ökad risk om inte alkoholintaget begränsas (omvandling till etretinat) | Planerad (sammanfattning bifogas) | Ej fastställd |
|--|--|---|-----------------------------------|---------------|

Studier som utgör ett villkor i godkännandet för försäljning

Ingen av ovanstående studier utgör villkor i godkännandet för försäljning.

VI.2.7 Sammanfattning av uppdateringar i riskhanteringsplan

Avsevärda uppdateringar i riskhanteringsplan

| Versionnummer | Datum | Säkerhetsfrågor | Anmärkning |
|---------------|-------|-----------------|------------|
|---------------|-------|-----------------|------------|

| | | | |
|-----|------------|---|--|
| 1.0 | 29-08-2014 | <p><u>Identifierade risker</u> Teratogenicitet och omvandling till etretinat Amning Idiopatisk intrakraniell hypertension. Läkemedelsinteraktion med tetracykliner som leder till intrakraniellt tryck Leverdysfunktion Läkemedelsinteraktion med metotrexat som leder till ökad risk för hepatit Förhöjda nivåer av serumkolesterol och triglycerider Rubbningar i benbildningen hos vuxna, i synnerhet hos äldre vid långtidsbehandling Benförändringar har observerats hos barn i samband med etretinat</p> <p><u>Potentiella risker</u> Det är känt att behandling med höga doser av retinoider kan orsaka psykiska besvär (humörsvängningar inklusive irritabilitet, aggressivitet och depression)</p> <p><u>Återstående information</u> Risker vid livslång administrering</p> | Första versionen förberedd endast för Frankrike |
| 2.0 | 20-11-2014 | <u>Samma viktiga risker</u> | Riskhanteringsplanen täcker alla Actavis-produkter, icke-kliniska och kliniska försöksdata lades till. |
| 3.0 | 03-02-2016 | <p><u>En risk lades till:</u> <u>Viktig identifierad risk:</u> <u>Förändringar i glukosmetabolismen</u></p> <p><u>En studie av effekten hos programmet för att förhindra graviditet föreslogs.</u></p> <p><u>Ändringar gjordes i programmet för att förhindra graviditet enligt rekommendationerna från kommittén för humanläkemedel (CHMP). Den nya rekommendationen är användning av preventivmedel i 3 år i stället för i 2 år efter avslutad behandling.</u></p> | Ändringar i riskhanteringsplanen till följd av utvärderingsrapporten. |

