



OFFENTLIG SAMMANFATTNING AV RISKHANTERINGSPLANEN

Isotretinoin Actavis

Version 7.1, 29.3.2016

VI.2 Delområden av en offentlig sammanfattning

VI.2.1 Information om sjukdomsförekomst

Det finns flera olika typer av akne, och vissa svåra former kan leda till psykosocialt lidande och fysiska ärr.

Acne vulgaris – akne – är en vanlig hudsjukdom som drabbar omkring 80 % av alla amerikaner någon gång under deras livstid. 20 % drabbas av svår akne, vilket leder till bestående fysiska och psykiska ärr. Sjukdomen är mer vanligt förekommande hos vissa etniciteter. Cystisk akne är vanligt i medelhavsregionen från Spanien till Iran. Akne är vanligt hos vita nordamerikaner. Spanska personer utvecklar oftare cystisk akne än andra grupper. Hos afroamerikaner är förekomsten av så kallad "pomada-akne" högre än hos andra grupper. Denna typ av akne orsakas sannolikt av användning av hårpomador (oljiga och vaxiga hårprodukter).

Akne förekommer inte bara hos ungdomar. 12 % av alla kvinnor och 5 % av alla män har akne vid 25 års ålder. Vid 45 års ålder har 5 % av både män och kvinnor fortfarande akne.

Acne conglobata är en ovanlig sjukdom. Den kan leda till stora missbildningar. Svår ärrbildning kan ge upphov till psykiska funktionsnedsättningar: individer med *acne conglobata* stängs ofta ute från sociala sammanhang, eller kan känna sig exkluderade. *Acne conglobata* orsakar även ångest och depression hos många patienter. Sjukdomen är vanligare hos män än hos kvinnor. Uppkomsten av *acne conglobata* sker vanligtvis hos unga vuxna mellan 18 och 30 år, men även spädbarn kan drabbas av sjukdomen.

VI.2.2 Sammanfattning av nyttan av behandlingen

På grund av risken för biverkningar, som kan vara svåra, ska detta läkemedel endast ges till patienter som inte svarar på vanlig aknebehandling, inklusive orala och/eller topikala läkemedel mot infektioner.

I en studie som involverade 20 patienter med utbredd *acne conglobata* i ansiktet, på bröstet och på ryggen, behandlades patienterna under 6 månader med isotretinoin i en dos om 1 mg/kg/dag. I samtliga fall försvann patienternas *acne conglobata* helt. Med undantag för symptom orsakade av torra slemhinnor och torr hud observerades inga biverkningar. Laboratorieparametrarna låg alla inom normala gränser under den aknehämmande behandlingsfasen, och det förekom inga fall där sjukdomen återkom inom ett år efter att behandlingen hade avslutats.

I en annan studie undersöktes effekten av isotretinoin vid 0,5 till 1,0 mg/kg per dag vid behandling av akne. 638 patienter, såväl manliga som kvinnliga, med måttlig akne deltog och behandlades med 20 mg isotretinoin per dag under 6 månader.

I slutet av behandlingsfasen observerades goda resultat hos 94,8 % av patienterna mellan 12 och 20 år och hos 92,6 % av patienterna mellan 21 och 35 år. Behandlingen misslyckades hos 5,2 % respektive 7,4 % av de två grupperna, och 21 av patienterna avbröt sitt deltagande i studien på grund av biverkningar. Sammanfattningsvis kan man dra slutsatsen att 6 månaders behandling med en låg dos isotretinoin (20 mg/dag) visade sig vara effektiv vid behandling av måttlig akne, med låg förekomst av svåra biverkningar och till lägre kostnad jämfört med högre doser.

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 inga bevis som tyder på att behandlingsresultaten skulle se annorlunda ut hos någon av undergrupperna inom

målpopulationen när det gäller behandling av svåra former av akne, även när faktorer som ålder, kön, etnicitet eller nedsatt organfunktion tas i beaktande.

VI.2.4 Sammanfattning av säkerhetsfrågor

Viktiga kända risker

Risk	Vad är känt	Förebyggande möjligheter
Risk för missbildningar och uppkomst av skadligt ämne (isotretinoin) för ofödda barn (teratogena effekter)	<p>Om en patient blir gravid under behandling med isotretinoin eller under den första månaden efter avslutad behandling, trots att försiktighetsåtgärder har vidtagits, finns stor risk för uppkomsta av svåra skador och/eller missbildningar hos fostret.</p> <p>De fostermisbildningar som associeras med exponering för isotretinoin är bland annat abnormaliteter i det centrala nervsystemet (hydrocephalus, cerebral missbildning/abnormalitet, mikrocefali), missbildningar i ansiktet, gomspalt, abnormaliteter på ytterörat (avsaknad av ytteröra, små externa hörselgångar eller avsaknad av externa hörselgångar), abnormaliteter på ögat (mikroftalmi), kardiovaskulära abnormaliteter (deformationer såsom Fallots tetralogi, transposition av de stora kärlen, septumdefekter), abnormaliteter i thymuskörteln och abnormaliteter i bisköldkörtlarna. Det föreligger även en ökad risk för spontan abort.</p>	<p>Ja, genom att tillhandahålla utbildningsmaterial för att ytterligare förstärka varningarna om isotretinoins teratogenicitet, ge råd om preventivmedel innan behandlingen påbörjas samt ge vägledning gällande behovet av graviditetstestning.</p> <p>Detta läkemedel lämnas ut mot recept med begränsning upp till 30 dagars förbrukning och med giltighet i 7 dagar.</p> <p>Om en kvinna som behandlas med isotretinoin blir gravid måste behandlingen avbrytas. Patienten ska då hänvisas till en läkare med specialistkunskaper inom teratologi för utvärdering och rådgivning.</p> <p>Isotretinoin är kontraindicerat för kvinnor i fertil ålder om inte samtliga villkor för att förhindra graviditet är uppfyllda: kvinnan lider av svår akne, hon förstår den teratogena risken (risk för missbildningar hos fostret), hon förstår behovet av noggrann uppföljning på månatlig basis, hon förstår och accepterar behovet av att använda ett effektivt preventivmedel, även om hon lider av amenorré (utebliven menstruation), hon måste följa alla råd gällande användning av ett effektivt preventivmedel, hon ska ha förmågan att vidta effektiva preventiva åtgärder, hon har fått information om och förstår de potentiella konsekvenserna av en graviditet, hon förstår behovet av och samtycker till att ett graviditetstest genomförs innan och under behandlingen samt 5 veckor efter avslutad behandling, hon har bekräftat att hon har förstått de risker och nödvändiga åtgärder som är kopplade till användningen av isotretinoin.</p>

<p>Psykiska sjukdomar – inklusive depression, självmordsbeteende och ångest</p>	<p>Depression, förvärrad depression, ångest, aggressiva tendenser, humörsvingningar, psykotiska symptom och, i mycket sällsynta fall, suicidala tankar, självmordsförsök och självmord har rapporterats hos patienter som behandlas med isotretinoin. Det är dock inte säkert att det räcker med att avbryta behandlingen med isotretinoin för att lindra symptomen. Därför kan ytterligare psykiatrisk eller psykologisk utvärdering krävas.</p>	<p>Ja, genom att vara uppmärksam på tidiga symptom. Extra försiktighet måste iaktas när det rör sig om patienter med en historia av depression, och alla patienter ska övervakas med avseende på tecken på depression samt vid behov remitteras för lämplig behandling.</p>
<p>Störningar som rör ögonen, som korneaopacitet, nedsatt mörkerseende och keratit (inflammation i hornhinnan)</p> <p>(hornhinnan är en genomskinlig hinna som täcker ögonlobens främre yta)</p>	<p>Patienter som behandlas med isotretinoin kan uppleva problem med torra ögon, korneaopacitet och keratit i samband med sin behandling. Torra ögon kan lindras med smörjande ögonsalva eller konstgjorda tårar. Isotretinoin kan också inverka på förmågan att tåla kontaktlinser. Patienten kan därför behöva använda glasögon under behandlingen med isotretinoin. Försiktighet bör iaktas vid framförande av fordon eller användande av maskiner i skymning/mörker, eftersom läkemedlet kan försämra mörkerseendet och denna inverkan kan uppkomma mycket plötsligt.</p> <p>Dimsyn, färgblindhet, starr, oförmåga att tåla kontaktlinser, korneaopacitet, nedsatt mörkerseende, keratit, ljuskänslighet och synstörningar har rapporterats hos patienter som använt isotretinoin.</p> <p>Tidigare ljuskänslighet kan också förvärras.</p>	<p>Ja, genom att vara uppmärksam på tidiga symptom samt genom att använda solglasögon som skydd mot klart solljus.</p>
<p>Störningar som rör benbyggnad, muskler och bindväv, inklusive benförändringar och rabdomyolys (nedbrytning av muskelvävnad)</p> <p>(termen bindväv innefattar alla biologiska vävnader som stöder, binder samman och skyddar olika organ)</p>	<p>Isotretinoin kan orsaka muskel- och ledsmärter.</p> <p>Artros, störningar som rör benbyggnaden (fördröjd tillväxt, extra tillväxt och förändringar i bentätheten), uppkomst av kalciumansamlingar i mjukvävnad, ömma senor samt led-, muskel- och ryggsmärter har rapporterats hos patienter som behandlats med isotretinoin. Sönderfall av muskelvävnad (rabdomyolys), vilket kan ta sig uttryck som muskelsmärter och färgförändringar i urinen, har också rapporterats.</p>	<p>Läkaren kan önska kontrollera benbyggnadens tillstånd med jämna mellanrum, eftersom isotretinoin kan leda till förändringar i benstommen.</p> <p>Patienterna ska instrueras att undvika speciellt intensiv idrott eller annan fysisk aktivitet.</p>

<p>Allvarliga hudreaktioner</p>	<p>5–6 månader efter avslutad behandling ökar risken för uppkomst av hypertrofiska ärr (upphöjda ärr) på atypiska områden och, i mer sällsynta fall, postinflammatorisk hyper- eller hypopigmentering (mörka eller ljusa hudskador efter att inflammationen har gått ned) på behandlade områden. Under minst 6 månader efter avslutad behandling ökar även risken för att huden flagnar. Isotretinoin orsakar sannolikt torr hud och torra läppar.</p> <p>Lokal irritation kan förvärras vid samtidig administrering av isotretinoin och topikala keratolytiska eller exfolierande medel mot akne (substanser som används för att mjuka upp och avlägsna det yttersta hudlagret).</p> <p>Det har förekommit rapporter efter marknadsföring om svåra hudreaktioner (t.ex. erythema multiforme (EM), Stevens-Johnsons syndrom (SJS) och toxisk epidermal nekrolys (TEN)) i samband med användning av isotretinoin. Eftersom dessa händelser kan vara svåra att särskilja från andra hudreaktioner som kan förekomma ska patienterna ges råd om tecken och symptom samt övervakas noggrant med avseende på svåra hudreaktioner. Om en svår hudreaktion misstänks ska behandlingen med isotretinoin avbrytas.</p>	<p>Ja, genom att vara uppmärksam på tidiga symptom.</p> <p>Exponering för starkt solljus eller ultraviolett strålning ska undvikas. Vid behov ska en produkt med hög solskyddsfaktor – minst SPF 15 – användas.</p> <p>Hos patienter som behandlas med isotretinoin ska aggressiv kemisk dermabrasion (teknik som används för att ta bort ärr med hjälp av abrasiva material) och laserbehandlingar på huden undvikas i 5–6 månader efter avslutad behandling.</p> <p>Hos patienter som behandlas med isotretinoin ska användning av hårborttagningsvax undvikas i minst 6 månader efter avslutad behandling.</p> <p>Patienter ska rådas att använda en fuktgivande hudsalva eller hudkräm samt läppbalsam från det att behandlingen inleds.</p> <p>Samtidig administrering av isotretinoin med topikala keratolytiska eller exfolierande medel mot akne (substanser som används för att mjuka upp och avlägsna det yttersta hudlagret) ska undvikas.</p>
<p>Godartad intrakraniell hypertension (ökat tryck runt hjärnan)</p>	<p>Fall av godartad intrakraniell hypertension (ökat tryck runt hjärnan) har rapporterats. Vissa av dessa fall involverade samtidig användning av tetracykliner (en särskild grupp antibiotika). Tecken och symptom på godartad intrakraniell hypertension är bland annat huvudvärk, illamående och kräkningar, synstörningar och papillödem (svullnad av synnerven). Patienter som utvecklar godartad intrakraniell hypertension ska omedelbart avbryta behandlingen med isotretinoin.</p>	<p>Ja, genom att vara uppmärksam på om det finns tidiga symptom och kontraindicera samtidig behandling med tetracykliner.</p>

Allvarlig ökning av blodfettnivåerna (triglyceridnivåerna) i blodet, i vissa fall tillsammans med akut inflammation i bukspottkörteln	Isotretinoin har associerats med förhöjda triglyceridnivåer (blodfettnivåer) i plasma. Isotretinoinbehandlingen ska avbrytas om hypertriglyceridemi (förhöjda blodfettnivåer) inte kan kontrolleras och hållas på en acceptabel nivå, eller om symptom på pankreatit uppkommer. Nivåer över 800 mg/dl eller 9 mmol/l är i vissa fall associerat med akut inflammation i bukspottkörteln (pankreatit), vilket kan vara livshotande.	Ja, genom att övervaka triglyceridnivåerna i plasma.
Svåra allergiska reaktioner	Isotretinoin Actavis innehåller raffinerad sojaolja och delvis hydrogenerad sojaolja. Därför är isotretinoin kontraindicerat för patienter som är allergiska mot jordnöt eller soja. Anafylaktiska reaktioner har rapporterats i sällsynta fall, i vissa fall efter tidigare topikal exponering för retinoider. Allergiska hudreaktioner rapporteras sällan. Allvarliga fall av allergisk vaskulit (inflammation i blodkärl), ofta tillsammans med purpura (blåmärken och röda fläckar) i/på extremiteter samt abnormaliteter på huden har rapporterats. Om allvarliga allergiska reaktioner uppstår måste behandlingen avbrytas och patienten övervakas noggrant.	Ja, genom övervakning av patienten med avseende på tidiga symptom och kontraindicering av isotretinoin för patienter med allergi mot den aktiva substansen eller något av innehållsämnen.

Viktiga eventuella risker

Risk	Vad är känt (inklusive anledningen till att det betraktas som en eventuell risk)
Störningar som rör matsmältningsorganen, som exempelvis inflammatoriska tarmsjukdomar (en grupp inflammatoriska sjukdomar i tunn- och tjocktarmen)	Svåra magsmärter (ibland i kombination med blodig diarré) har rapporterats hos patienter som behandlats med isotretinoin.

Återstående information

Risk	Vad är känt
-	-

VI.2.5 Sammanfattning av riskminimeringsåtgärder

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

Detta läkemedel har speciella villkor eller begränsningar (ytterligare riskminimeringsåtgärder) för en säker och effektiv användning. Implementering av ytterligare riskminimeringsåtgärder beror ändå på överenskommelsen mellan tillverkaren och den nationella läkemedelsmyndigheten i medlemslandet. Ytterligare riskminimeringsåtgärder för följande risker är:

Teratogena (orsakar missbildningar hos ett embryo eller foster) effekter

Riskminimeringsåtgärd(er)
<p><u>Mål och motivering:</u> Att patienter och vårdgivare ska förstå risken med teratogena effekter och de procedurer som är kopplade till lämplig hantering av denna risk för att på så vis minimera förekomsten av den och sänka dess allvarlighetsgrad.</p>
<p><u>Föreslagen åtgärd:</u> Utbildningsmaterial gällande graviditetsprevention som understryker behovet av månadsbaserade recept, månatliga graviditetstester och förskrivningsrekommendationer samt ett formulär för godkännande (samtycke) som ska signeras av kvinnliga fertila patienter vid behandlingens början.</p>
<p><u>Lista över utbildningsmaterial:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Läkarens vägledning till förskrivning av isotretinoin 2. Läkarens kontrollista för förskrivning av isotretinoin till kvinnliga patienter 3. Vägledning för apotekspersonal vid receptförskrivning av isotretinoin 4. Vägledning för patienten vid användning av isotretinoin 5. Formulär för godkännande för kvinnliga patienter 6. Allmänt formulär för godkännande för patienter

VI.2.6 Utvecklingsplan efter godkännande för försäljning

Inga säkerhets- eller effektstudier pågår eller planeras för isotretinoin efter godkännande för försäljning.

VI.2.7 Sammanfattning av uppdateringar i riskhanteringsplanen

Version nummer	Datum	Säkerhetsfrågor	Anmärkning
4.0	03-09-2013	Viktiga identifierade risker: - svåra hudreaktioner - teratogena effekter - psykiska sjukdomar – inklusive depression samt aggressiva och/eller våldsamma beteenden - godartad intrakraniell hypertension - allvarlig ökning av triglyceridnivåerna, i vissa fall tillsammans med akut pankreatit - svåra allergiska reaktioner.	Första versionen godkänd.
5.0			Uppdatering av avsnitt relevanta för hybridansökan.

6.0	04-03-2016	<p><u>Viktiga identifierade risker:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - teratogena effekter - psykiska sjukdomar – inklusive depression, självmordsbeteende och ångest - störningar som rör ögonen, inklusive korneaopacitet, nedsatt mörkerseende och keratit - störningar som rör benbyggnad, muskler och bindväv, inklusive benförändringar och rabdomyolys - svåra hudreaktioner (som Stevens-Johnsons syndrom och toxisk epidermal nekrolys) - benign intrakraniell hypertension - allvarlig ökning av triglyceridnivåerna, i vissa fall tillsammans med akut pankreatit - svåra allergiska reaktioner. <p><u>Viktiga eventuella risker:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - störningar som rör matsmältningsorganen, som exempelvis inflammatoriska tarmsjukdomar <p><u>Återstående information:</u></p> <p>-</p>	<p>Tillägg av följande tre nya säkerhetsrisker för att motsvara resultatet av PSUSA (procedur nummer PSUSA/00001795/201505):</p> <ul style="list-style-type: none"> - störningar som rör ögonen, inklusive korneaopacitet, nedsatt mörkerseende och keratit - störningar som rör benbyggnad, muskler och bindväv, inklusive benförändringar och rabdomyolys - störningar som rör matsmältningsorganen, som exempelvis inflammatoriska tarmsjukdomar <p>Terminologin gällande vissa riskfaktorer har uppdaterats.</p>
-----	------------	---	---

7.0	29-03-2016	<p><u>Viktiga identifierade risker:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - teratogena effekter - psykiska sjukdomar – inklusive depression, självmordsbeteende och ångest - störningar som rör ögonen, inklusive korneaopacitet, nedsatt mörkerseende och keratit - störningar som rör benbyggnad, muskler och bindväv, inklusive benförändringar och rabdomyolys - svåra hudreaktioner (som Stevens-Johnsons syndrom och toxisk epidermal nekrolys) - benign intrakraniell hypertension - allvarlig ökning av triglyceridnivåerna, i vissa fall tillsammans med akut pankreatit - svåra allergiska reaktioner. <p><u>Viktiga eventuella risker:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - störningar som rör matsmältningsorganen, som exempelvis inflammatoriska tarmsjukdomar <p><u>Återstående information:</u></p> <p>-</p>	<p>Mindre uppdateringar/korrigeringar i avsnitt V.1 till följd av referenslandets utkast till utvärderingsrapport på dag 190 gällande isotretinoin's riskhantenringsplan version 6.0, daterad 04-03-2016. Utkastet av Islands läkemedelskontrollmyndighet.</p>
-----	------------	---	--