

VI.2 Podsumowanie danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Acnenor

VI.2.1 Omówienie rozpowszechnienia choroby

Istnieje kilka rodzajów trądziku, a niektóre ciężkie postaci trądziku mogą powodować problemy psychospołeczne i mogą prowadzić do powstawania blizn.

Trądzik pospolity jest powszechnie występującą chorobą skóry, który dotyka około 80% populacji Amerykanów w pewnych okresach ich życia. 20% z nich będzie miało ciężką postać trądziku, która spowoduje trwałe blizny oraz urazy psychiczne.

Osoby pochodzące z niektórych ras są dotknięte tym problemem bardziej niż inne rasy. Trądzik torbielowaty jest rozpowszechniony w rejonie Morza Śródziemnego, od Hiszpanii do Iranu. Trądzik powszechnie występuje u osób rasy białej zamieszkujących Amerykę Północną. U Hiszpanów występuje skłonność do częstszego rozwoju trądziku torbielowatego. U Afroamerykanów bardziej rozpowszechniony jest inny rodzaj trądziku, którego przyczyną jest prawdopodobnie stosowanie brylantyn do włosów (tłuste i zawierające wosk produkty do włosów).

Trądzik dotyka nie tylko osoby nieletnie. Dwanaście procent kobiet i 5% mężczyzn w wieku 25 lat ma trądzik. Z powodu trądziku stale cierpi 5% kobiet i mężczyzn do 45 roku życia ¹.

Trądzik skupiony jest chorobą rzadką. Trądzik skupiony może powodować wyraźne zniekształcenia. Ciężkie blizny powodują problemy natury psychologicznej; osoby z trądzikiem skupionym są często odseparowane od grup społecznych lub mogą się czuć wykluczone. U wielu pacjentów trądzik skupiony był także odpowiedzialny za występowanie lęku i depresji. Choroba częściej dotyka mężczyzn niż kobiety. Trądzik skupiony zwykle pojawia się u młodych dorosłych w wieku 18-30 lat, ale może się także rozwijać u małych dzieci ².

VI.2.2 Omówienie korzyści wynikających z leczenia

Ze względu na ryzyko występowania działań niepożądanych, które mogą być ciężkie, produkt leczniczy powinien być zarezerwowany dla pacjentów, którzy nie odpowiadają na konwencjonalne leczenie trądziku, w tym doustne i (lub) do stosowania miejscowego produkty przeciwdziałające zakażeniom.

W jednym badaniu, 20 pacjentów z rozległymi zmianami wywołanymi przez trądzik skupiony w obrębie twarzy, klatki piersiowej i pleców, leczono przez 6 miesięcy izotretynoiną w dawce 1 mg/kg mc. na dobę. We wszystkich przypadkach trądzik skupiony został całkowicie zlikwidowany. Nie obserwowano żadnych działań niepożądanych z wyjątkiem objawów spowodowanych wysuszeniem błony śluzowej i skóry. Podczas leczenia przeciwtrądzikowego wszystkie parametry laboratoryjne były w granicach normy i nie było nawrotu choroby w okresie jednego roku po zakończeniu leczenia.

W innym badaniu, oceniano skuteczność leczenia trądziku izotretynoiną w dawce od 0.5 do 1 mg/kg mc. na dobę. Sześćset trzydziestu ośmiu pacjentów, zarówno płci męskiej jak i żeńskiej, z umiarkowanym trądzikiem, włączono do badania i poddano leczeniu izotretynoiną w dawce 20 mg na dobę przez 6 miesięcy.

Pod koniec fazy leczenia, dobre wyniki obserwowano u 94,8% pacjentów w wieku od 12 do 20 lat i u 92,6% pacjentów w wieku od 21 do 35 lat. Leczenie okazało się nieskuteczne u 5,2% i 7,4% odpowiednio w obu grupach, a 21 pacjentów odpadło z badania z powodu wystąpienia u nich działań niepożądanych.

Podsumowując, można stwierdzić, że 6 miesięcy leczenia niską dawką izotretynoiny (20 mg na dobę) okazało się skuteczne w leczeniu umiarkowanie nasilonego trądziku, przy małej częstości występowania ciężkich działań niepożądanych i niższych kosztach w porównaniu do wyższych dawek izotretynoiny ³.

VI.2.3 Brakujące dane odnoszące się do korzyści wynikających z leczenia

Na podstawie obecnie dostępnych danych, nie stwierdzono braków w wiedzy na temat skuteczności leczenia izotretynoiną w populacji docelowej, które uzasadniałyby konieczność prowadzenia badania skuteczności po wydaniu pozwolenia na dopuszczenie do obrotu. Co więcej, brak jest dowodu wskazującego na to, że wyniki leczenia ciężkiej postaci trądziku miałyby być różne w każdej podgrupie populacji docelowej, biorąc pod uwagę czynniki takie jak: wiek, płeć, rasa lub zaburzenia czynności narządu.

VI.2.4 Podsumowanie zagadnień dotyczących bezpieczeństwa

Ważne zidentyfikowane ryzyka

Ryzyko	Co wiadomo	Możliwości zapobiegania
Ciężkie reakcje skórne	<p>W okresie pięciu do sześciu miesięcy po zakończeniu leczenia występuje ryzyko przerostu blizny (blizny wypukłe) w nietypowych miejscach i rzadziej zwiększone ryzyko pozapalnej hiper- lub hipopigmentacji (ciemne lub jasne uszkodzenia skóry po ustąpieniu zapalenia) w leczonych miejscach. Przez okres co najmniej 6 miesięcy po leczeniu występuje zwiększone ryzyko uszkodzenia skóry. Izotretynoina może powodować suchość skóry i warg.</p> <p>Miejscowe podrażnienie może się nasilić, jeśli jednocześnie podaje się izotretynoinę i miejscowo stosuje się keratolityczne lub złuszczone produkty przeciwtrądzikowe (substancje stosowane do zmiękczenia i złuszczenia zewnętrznej warstwy skóry).</p> <p>Istnieją doniesienia z badań po wprowadzeniu do obrotu, o ciężkich reakcjach skórnych (np. rumień wielopostaciowy (EM, ang. erythema multiforme), zespół Stevensa-Johnsona (SJS, ang. Stevens-Johnson syndrome) i toksyczno-rozplywna martwica naskórka) związanych ze stosowaniem izotretynoiny. Ponieważ reakcje te mogą być trudne do odróżnienia od innych reakcji skórnych, które mogą wystąpić, pacjentom należy zalecić, dokładną obserwację objawów przedmiotowych i podmiotowych pod kątem ciężkich reakcji skórnych. Jeśli podejrzewa się ciężkie reakcje skórne, leczenie izotretynoiną należy przerwać.</p>	<p>Tak, poprzez monitorowanie wczesnych objawów.</p> <p>Należy unikać ekspozycji na intensywne światło słoneczne lub promieniowanie UV. Tam, gdzie zachodzi taka potrzeba, należy stosować produkty ochronne przeciwsłoneczne z filtrem, co najmniej SPF 15. U pacjentów leczonych izotretynoiną, przez okres od 5 do 6 miesięcy po zakończeniu terapii, należy unikać agresywnej chemicznej dermabrazji (zabieg przy użyciu materiałów ściernych, stosowany w celu usunięcia blizn). Pacjenci leczeni izotretynoiną, przez okres co najmniej 6 miesięcy po zakończeniu terapii powinni unikać depilacji woskiem.</p> <p>Należy doradzić pacjentom, aby od początku leczenia stosowali na skórę maść lub krem nawilżający oraz balsam do ust. Należy unikać jednoczesnego przyjmowania izotretynoiny z produktami stosowanymi miejscowo o działaniu keratolitycznym lub złuszczonej i przeciwtrądzikowym (substancje stosowane do zmiękczenia i złuszczenia wierzchniej warstwy skóry).</p>
Działania	Jeżeli pomimo zachowania środków	Tak, poprzez dostarczenie materiałów

<p>teratogenne</p>	<p>ostrożności, pacjentka zajdzie w ciążę podczas leczenia izotretynoiną lub w ciągu miesiąca od zakończenia terapii, występuje ogromne ryzyko bardzo ciężkich i mnogich wad rozwojowych płodu. Wady rozwojowe płodu związane z ekspozycją na izotretynoinę obejmują: nieprawidłowości ośrodkowego układu nerwowego (wodogłowie, wady rozwojowe/nieprawidłowości mózdzku, małogłowie), deformacje w obrębie twarzy, rozszczep podniebienia, wady ucha zewnętrznego (brak ucha zewnętrznego, małe przewody słuchowe zewnętrzne lub ich brak), zaburzenia oka (mikroftalmia – małooocze), zaburzenia serca i naczyń krwionośnych (wady stożka i pnia tętniczego, takie jak tetralogia Fallota, przełożenie dużych naczyń i wady przegrody) nieprawidłowości grasicy oraz przytarczyc. Istnieje również zwiększone ryzyko poronienia samoistnego.</p>	<p>edukacyjnych w celu podkreślenia ostrzeżeń o działaniu teratogennym izotretynoiny oraz poprzez przekazanie porad dotyczących antykoncepcji przed rozpoczęciem leczenia i udzielenie wskazówek dotyczących konieczności wykonania testu ciążowego. Ponadto ten produkt leczniczy jest wydawany z przepisu lekarza do zastrzeżonego stosowania do 30 dni i z 7-dniowym terminem ważności. Jeżeli pacjentka leczona izotretynoiną zajdzie w ciążę, leczenie musi zostać przerwane a pacjentka powinna zostać skierowana do lekarza specjalizującego się lub doświadczonego w teratologii w celu oceny i uzyskania porady. Izotretynoina jest przeciwwskazana u kobiet w wieku rozrodczym, chyba że spełnione są wszystkie warunki Programu Zapobiegania Ciężcy: pacjentka ma ciężką postać trądziku, rozumie pojęcie ryzyka teratogennego (ryzyka wad rozwojowych u płodu), rozumie potrzebę szczegółowej comiesięcznej kontroli, rozumie i akceptuje potrzebę skutecznej antykoncepcji, nawet jeśli nie miesiączkuje (brak miesiączki), musi przestrzegać wszystkich porad dotyczących skutecznej antykoncepcji, powinna być w stanie przestrzegać skutecznych metod antykoncepcji, została poinformowana i rozumie potencjalne konsekwencje zajścia w ciążę, rozumie potrzebę i zgadza się poddać testom ciążowym przed, podczas i 5 tygodni po zakończeniu leczenia, potwierdziła że rozumie zagrożenia i konieczność zachowania środków ostrożności związanych ze stosowaniem izotretynoiny.</p>
<p>Zaburzenia psychiczne, w tym depresja, agresywne i (lub) gwałtowne zachowania</p>	<p>U pacjentów leczonych izotretynoiną obserwowano: depresję, zaostrzenie depresji, niepokój, skłonności do agresji, zaburzenia nastroju, objawy psychotyczne i bardzo rzadko myśli samobójcze, próby samobójcze i samobójstwa. Przerwanie leczenia izotretynoiną może nie być wystarczające do łagodzenia objawów, dlatego też niezbędna może okazać się dalsza ocena psychiatryczna lub</p>	<p>Tak, poprzez monitorowanie wczesnych objawów. Szczególną ostrożność należy zachować u pacjentów z depresją w wywiadzie. Wszyscy pacjenci powinni być obserwowani pod kątem objawów depresji oraz kierowani do właściwego leczenia, jeśli jest to konieczne.</p>

	psychologiczna .	
Łagodne nadciśnienie śródczaszkowe (zwiększone ciśnienie wokół mózgu)	Obserwowano przypadki łagodnego nadciśnienia śródczaszkowego (zwiększone ciśnienie wokół mózgu), niektóre z nich występowały podczas jednoczesnego przyjmowania tetracyklin (specjalna grupa antybiotyków). Objawy przedmiotowe i podmiotowe łagodnego nadciśnienia śródczaszkowego obejmują: ból głowy, nudności i wymioty, zaburzenia widzenia i obrzęk tarczy nerwu wzrokowego. Pacjenci, u których rozwinie się łagodne nadciśnienie śródczaszkowe powinni niezwłocznie przerwać leczenie izotretynołą.	Tak, poprzez monitorowanie wczesnych objawów i przeciwwskazanie jednoczesnego stosowania tetracyklin.
Znaczne zwiększenie stężenia lipidów we krwi (triglicerydów) czasami związane z ostrym zapaleniem trzustki	Stosowanie izotretynoiny wiąże się ze zwiększeniem stężenia triglicerydów w osoczu krwi (lipidy we krwi). Należy przerwać leczenie izotretynołą, jeżeli wystąpi hipertriglicydemia (wysokie stężenia lipidów we krwi), która nie może być kontrolowana w zakresie akceptowalnego stężenia lub jeżeli wystąpi zapalenie trzustki. Stężenia przekraczające 800 mg/dl lub 9 mmol/l czasami związane są z ostrym zapaleniem trzustki, które może zakończyć się zgonem.	Tak, poprzez monitorowanie stężenia triglicerydów w osoczu.
Ciężkie reakcje alergiczne	Produkt zawierający izotretynoinę zawiera olej sojowy rafinowany i częściowo uwodorniony olej sojowy. Dlatego też produkt ten jest przeciwwskazana u pacjentów z uczuleniem na orzeszki ziemne lub soję. Rzadko zgłaszano reakcje anafilaktyczne. W niektórych przypadkach było to związane z uprzednim miejscowym stosowaniem retinoidów. Skórne reakcje alergiczne obserwowano rzadko. Zgłaszano ciężkie przypadki alergicznego zapalenia naczyń krwionośnych, często z płamicą (siniaki i czerwone plamy) kończyn i zmianami skórnymi. Ciężkie reakcje alergiczne wymagają przerwania leczenia i ścisłej obserwacji.	Tak, poprzez monitorowanie wczesnych objawów i przeciwwskazanie stosowania produktu zawierającego izotretynoinę u pacjentów uczulonych na substancję czynną lub którąkolwiek z substancji pomocniczych.

Ważne potencjalne ryzyko

Ryzyko	Obecny stan wiedzy
---------------	---------------------------

	(włączając przyczynę uznania za potencjalne ryzyko)
Nie dotyczy	Nie dotyczy

Ważne brakujące informacje

Ryzyko	Obecny stan wiedzy
Nie dotyczy	Nie dotyczy

VI.2.5 Podsumowanie działań dotyczących minimalizacji ryzyka

Wszystkie produkty lecznicze posiadają Charakterystyki Produktów Leczniczych (ChPL), które dostarczają lekarzom, farmaceutom i fachowym pracownikom opieki zdrowotnej szczegółów, w jaki sposób stosować produkt leczniczy, informują o zagrożeniach i zaleceniach dotyczących ich minimalizacji.

Skrócona wersja tego dokumentu, napisana potocznym językiem, dostarczana jest w formie ulotki dla pacjenta. Działania przedstawione w tych dokumentach są znane jako rutynowe środki minimalizacji ryzyka.

Ten produkt leczniczy posiada specjalne warunki i ograniczenia dotyczące bezpiecznego i skutecznego stosowania (dodatkowe środki minimalizacji ryzyka). To jak są one wprowadzane w każdym państwie zależy od uzgodnień między podmiotem odpowiedzialnym i lokalnymi władzami. Te dodatkowe środki minimalizacji ryzyka dotyczą następującego ryzyka:

Działania teratogenne (powodujące wady zarodka lub płodu).

Działanie (a) dotyczące minimalizacji ryzyka
<u>Cel i uzasadnienie:</u>
Działanie (a) dotyczące minimalizacji ryzyka
Pacjenci i fachowi pracownicy ochrony zdrowia rozumieją ryzyko działania teratogennego i znają procedury postępowania związane z odpowiednim zarządzaniem tym ryzykiem, w celu minimalizacji jego występowania oraz nasilenia.
<u>Proponowane działanie:</u>
Materiały edukacyjne dla podkreślenia potrzeby comiesięcznego przepisywania produktu, wykonywania co miesiąc testów ciąży i udzielania wskazówek. Formularz zgody podpisany na początku leczenia przez pacjentki w wieku rozrodczym.
Lista materiałów edukacyjnych:
7. Przewodnik dla lekarza przepisującego izotretynoinę.
8. Lista kontrolna dla lekarza przepisującego izotretynoinę pacjentkom.
9. Przewodnik dla farmaceuty wydającego izotretynoinę.
10. Przewodnik dla pacjenta przyjmującego izotretynoinę.
11. Formularz zgody dla pacjentek.
12. Ogólny formularz zgody dla pacjentów.

VI.2.6 Zakładany plan nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania–produktu leczniczego po uzyskaniu pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

Brak trwających i planowanych do przeprowadzenia badań bezpieczeństwa i skuteczności dla izotretynoiny.

VI. 2.7 Podsumowanie zmian wprowadzonych do Planu Zarządzania Ryzykiem

Nie dotyczy, ponieważ nie było żadnej zatwierdzonej wersji poprzedniej.