

BILAGA III

Ändringar av relevanta avsnitt i produktinformationen

OBS:

Dessa ändringar av relevanta avsnitt i produktresumén och bipacksedeln är resultatet av hänskjutandeförfarandet.

Produktinformationen kan senare uppdateras av de behöriga myndigheterna i medlemsstaterna i samarbete med referensmedlemsstaten på lämpligt sätt i enlighet med förfarandena i avdelning III kapitel 4 i direktiv 2001/83/EG.

Teratogena effekter

För alla orala retinoider som innehåller acitretin, alitretinoin eller isotretinoin ska den befintliga produktinformationen ändras (text ska infogas, ersättas eller raderas på lämpligt sätt) för att återge den överenskomna ordalydelsen som anges nedan

Produktresumé

Eftersom dessa produkter nu kommer att bli föremål för utökad övervakning ska den svarta triangeln och relevant text inkluderas innan avsnitt 1.

Varningen om teratogena effekter och information om det graviditetsförebyggande programmet (Pregnancy Prevention Programme, PPP) bör anpassas till följande text; vidare ska en varningsruta enligt nedan läggas till:

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

[...]

4.4 Varningar och försiktighet

Teratogena effekter

[PRODUKTNAMN] är en potent human teratogen som inducerar en hög frekvens av svåra och livshotande missbildningar.

[PRODUKTNAMN] är absolut kontraindicerat för:

- Gravida kvinnor
- Fertila kvinnor om inte alla villkor i det graviditetsförebyggande programmet uppfylls

Graviditetsförebyggande program

Detta läkemedel är TERATOAGENT

[Substansnamn] är kontraindicerat för fertila kvinnor, såvida de inte uppfyller samtliga villkor i nedanstående "Graviditetsförebyggande program":

- [godkända indikationer] (se avsnitt 4.1 "Terapeutiska indikationer").
- Möjlighet att bli gravid måste bedömas för alla kvinnliga patienter.
- Hon förstår den teratogena risken.
- Hon är införstådd med behovet av strikt uppföljning varje månad.
- Hon förstår och accepterar behovet av effektiva preventivmedel, utan uppehåll, med start 1 månad före behandlingen, under hela behandlingsperioden och under ytterligare 1 månad [3 år för acitretin] efter behandlingens slut. Åtminstone ett mycket effektivt preventivmedel (dvs. i en användarberoende form) eller två kompletterande användarberoende preventivmedel ska användas.
- De individuella omständigheterna ska utvärderas i varje enskilt fall när preventivmedel ska väljas. Det är viktigt att involvera patienten i diskussionen för att säkerställa hennes engagemang och följsamhet med de valda åtgärderna.

- Även om hon har amenorrhé måste hon följa samtliga råd om effektiva preventivmedel.
- Hon är informerad om och förstår de möjliga konsekvenserna av en graviditet och vikten av att snabbt kontakta läkare om det finns en risk för graviditet eller om hon skulle kunna vara gravid.
- Hon är införstådd med och accepterar behovet av att genomgå regelbundna graviditetstest, före behandling, helst en gång i månaden under behandling och 1 månad efter avslutad behandling.
 - [för acitretin ska den sista punkten lyda]
- Hon är införstådd med och accepterar behovet av att genomgå regelbundna graviditetstester, före behandling, helst en gång i månaden under behandling och periodvis i intervaller på 1-3 månader under en period av 3 år efter avslutad behandling.
- Hon har bekräftat att hon är införstådd med de risker och nödvändiga försiktighetsåtgärder som associeras med användningen av [substansnamn].

Dessa villkor gäller även kvinnor som i nuläget inte är sexuellt aktiva, såvida inte förskrivaren anser att det finns tungt vägande skäl som indikerar att det inte finns någon risk för graviditet.

Förskrivaren måste säkerställa följande:

- Att patienten uppfyller ovanstående villkor för att förhindra graviditet, däribland bekräftelse på att hon har förstått ovanstående på ett tillfredställande sätt.
- Att patienten har godkänt ovanstående villkor.
- Att patienten förstår att hon måste använda ett mycket säkert preventivmedel på ett konsekvent och korrekt sätt (dvs. en användaroberoende form) eller två komplementära användarberoende former av preventivmedel, under minst 1 månad före behandlingen och fortsätta att använda ett effektivt preventivmedel under hela behandlingsperioden och under minst 1 månad [3 år för acitretin] efter avslutande av behandlingen.
- Att ett negativt resultat från ett graviditetstest erhållits före, under tiden och 1 månad efter avslutande av behandlingen. Datum för och resultaten från graviditetstesterna ska dokumenteras.

[för acitretin ska den sista punkten lyda]

- Att ett negativt resultat från ett graviditetstest erhållits före, under tiden och periodvis i intervaller på 1-3 månader under en period på 3 år efter avslutad behandling. Datum för och resultaten från graviditetstesterna ska dokumenteras.

Om en kvinna som behandlas med [substansnamn] blir gravid måste behandlingen avbrytas och patienten ska remitteras till en läkare som är specialiserad på eller har erfarenhet av teratologi för utvärdering och rådgivning.

Skulle graviditet inträffa efter avslutad behandling finns det en risk för svår och allvarlig missbildning hos fostret. Denna risk kvarstår tills produkten helt har eliminerats, vilket är inom en månad efter avslutad behandling [3 år för acitretin].

Preventivmedel

Kvinnliga patienter måste förses med omfattande information om att förhindra graviditet och bör remitteras till preventivmedelsrådgivning om de inte använder effektivt preventivmedel i nuläget. Om den förskrivande läkaren inte har möjlighet att tillhandahålla sådan information ska patienten hänvisas till relevant sjukvårdspersonal.

Minimikravet är att fertila kvinnliga patienter måste använda minst ett effektivt preventivmedel (dvs. en användaroberoende form) eller två komplementära användarberoende former av preventivmedel. Preventivmedlet ska användas under minst 1 månad före behandlingen och fortsätta att användas under hela behandlingsperioden och under minst 1 månad [3 år för acitretin] efter avslutad behandling, även hos patienter med amenorré.

När preventivmedlet ska väljas ska de individuella omständigheterna i varje enskilt fall utvärderas. Det är viktigt att involvera patienten i diskussionen för att säkerställa hennes engagemang och följsamhet med de valda åtgärderna.

Graviditetstest

Det är rekommenderat att medicinskt övervakade graviditetstester med en sensitivitet på minst 25 mIU/ml utförts i enlighet med lokal praxis, enligt följande.

Innan behandlingen påbörjas

Minst 1 månad efter att patienten har börjat använda preventivmedel och kort före den första förskrivningen av [substansnamn] (företrädesvis några dagar) ska patienten genomgå ett medicinskt övervakat graviditetstest. Detta test ska säkerställa att patienten inte är gravid när hon börjar behandlingen med [substansnamn].

Uppföljningsbesök

Uppföljningsbesök bör bokas regelbundet, helst en gång i månaden. Behovet av upprepade medicinskt övervakade graviditetstester varje månad ska avgöras enligt lokal praxis med hänsyn till patientens sexuella aktivitet och den senaste tidens menstruationsanamnes (onormal menstruation, utebliven menstruation eller amenorré) och preventivmedel. Vid behov ska ett uppföljande graviditetstest göras samma dag som förskrivningsbesöket eller högst 3 dagar före besöket hos förskrivaren.

Behandlingens slut

Kvinnor ska genomgå ett slutligt graviditetstest 1 månad efter avslutad behandling.

[för acitretin ska den sista punkten lyda]

Kvinnor ska genomgå ett graviditetstest regelbundet med 1-3 månaders intervall under en period av 3 år efter avslutad behandling.

Förskrivnings- och expedieringsbegränsningar

Förskrivning av [PRODUKTNAMN] till fertila kvinnor bör begränsas till 30 dagars behandling för att möjliggöra regelbunden uppföljning, inklusive graviditetstester och övervakning. Helst ska graviditetstest, utskrift av recept och expediering av [PRODUKTNAMN] ske samma dag.

Denna månadsvisa uppföljning gör det möjligt att säkerställa att regelbundna graviditetstester och övervakning genomförs och att patienten inte är gravid innan hon fortsätter med läkemedlet.

Manliga patienter

Tillgängliga data tyder på att den nivå av exponering som modern utsätts för via sperma från patienter som får [PRODUKTNAMN] inte är tillräckligt hög för att associeras med de teratogena effekterna av [PRODUKTNAMN].

Manliga patienter ska påminnas om att de inte får dela med sig av läkemedlet till någon annan, särskilt inte till kvinnor.

Ytterligare försiktighetsåtgärder

Patienterna ska instrueras att aldrig ge detta läkemedel till någon annan och att återlämna eventuella oanvända kapslar till apoteket när behandlingen är avslutad.

Patienter ska inte lämna blod under behandlingen och inom 1 månad [3 år för acitretin] efter utsättning av [substansnamn] på grund av den möjliga risken för fostret hos en gravid kvinna som får en blodtransfusion.

Utbildningsmaterial

För att hjälpa förskrivare, apotekspersonal och patienter att undvika fostrexponering för [substansnamn] ska innehavaren av godkännande för försäljning tillhandahålla utbildningsmaterial för att förstärka varningarna för teratogeniciteten hos [substansnamn], för att betona vikten av preventivmedel innan behandlingen inleds och för att ge vägledning om behovet av graviditetstester.

Läkaren ska förse samtliga patienter, både manliga och kvinnliga, med fullständig patientinformation om den teratogena risken och de stränga åtgärderna för att förhindra graviditet som specificeras i avsnittet ”Graviditetsförebyggande program”.

Märkningstext

En varningsruta ska läggas till på den yttre förpackningen för de orala retinoiderna **acitretin, alitretinoin och isotretinoin** enligt följande:

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN YTTERKARTONG

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

VARNING

KAN ALLVARLIGT SKADA ETT OFÖTT BARN

Kvinnor måste använda effektivt preventivmedel

Använd inte detta läkemedel om du är gravid eller tror du kan vara gravid

Bipacksedel

Varningen avseende teratogena effekter och information om det graviditetsförebyggande programmet ska ändras till följande text, dessutom ska en varningsruta enligt nedan läggas till:

Varningsruta

Den följande varningsrutan ska läggas till i bipacksedeln för de orala retinoiderna **acitretin, alitretinoin och isotretinoin**, under läkemedlets namn:

<{Läkemedlets namn styrka läkemedelsform}>

{aktiv(a) substans(er)}

VARNING

KAN ALLVARLIGT SKADA ETT OFÖTT BARN

Kvinnor måste använda effektivt preventivmedel

Använd inte detta läkemedel om du är gravid eller tror du kan vara gravid

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

Avsnitt 2. Vad du behöver veta innan du <tar> <använder> <PRODUKTNAMN>

<Ta> <Använd> inte <PRODUKTNAMN>

- Om du är gravid eller ammar.
- Om det finns en möjlighet att du skulle kunna bli gravid måste du följa försiktighetsåtgärderna under "Graviditetsförebyggande program", se avsnittet i "Varningar och försiktighet".

Graviditetsförebyggande program

Kvinnor som är gravida får inte ta <PRODUKTNAMN>

Detta läkemedel kan allvarligt skada ett ofött barn (läkemedlet är s.k. "teratogent") – det kan orsaka allvarliga missbildningar av det ofödda barnets hjärna, ansikte, öron, ögon, hjärta och vissa körtlar (tymus och bisköldkörteln). Det ökar också risken för missfall. Detta kan hända även om <PRODUKTNAMN> bara tas under en kort tid av graviditeten.

- Du får inte ta <PRODUKTNAMN> om du är gravid eller om du tror att du kan vara gravid.
- Du får inte ta <PRODUKTNAMN> om du ammar. <PRODUKTNAMN> går sannolikt över i bröstmjolk och kan skada ditt barn.
- Du får inte ta <PRODUKTNAMN> om du kan bli gravid någon gång under behandlingen.
- Du får inte bli gravid under en månad efter att du avslutat denna behandling eftersom en viss mängd läkemedel fortfarande kan finnas kvar i din kropp.
- för acitretin ska den sista punkten lyda:
- Du får inte bli gravid under 3 år efter att du avslutat denna behandling eftersom en viss mängd läkemedel fortfarande kan finnas kvar i din kropp.

Kvinnor som kan bli gravida får <PRODUKTNAMN> utskrivet under mycket strikta förutsättningar. Detta beror på risken för mycket allvarliga skador hos det ofödda barnet.

Detta är förutsättningarna:

- Din läkare måste ha förklarat den fosterskadande risken: du måste förstå varför du inte får bli gravid och hur du ska förhindra graviditet.
- Du måste ha diskuterat användning av effektiva preventivmedel med din läkare, läkaren ska ge dig information om hur du förhindrar graviditet. Din läkare kan skicka (remittera) dig till en specialist för råd om preventivmedel.
- Innan du påbörjar behandlingen kommer läkaren att be dig göra ett graviditetstest, detta måste vara negativt (dvs. visa att du inte är gravid) för att du ska kunna påbörja behandling med <PRODUKTNAMN>.

Kvinnor måste använda effektiva preventivmedel före, under och efter behandling med <PRODUKTNAMN>

- Du måste godkänna att använda åtminstone ett effektivt preventivmedel (t.ex. spiral eller preventivmedelsimplantat) eller två effektiva medel som fungerar på olika sätt (t.ex. ett hormonellt P-piller och kondom). Diskutera med din läkare vilka metoder som passar bäst för dig.
- Du måste använda preventivmedel under 1 månad innan du tar <PRODUKTNAMN>, under behandlingen och i 1 månad efter behandlingen [för acitretin: i 3 år]
- Du måste använda preventivmedel även om du inte har menstruation eller inte är sexuellt aktiv (såvida inte din läkare bedömer att det inte är nödvändigt)

Kvinnor måste gå med på att göra graviditetstest före, under och efter behandling med <PRODUKTNAMN>

- Du måste gå med på att gå på uppföljningsbesök, helst varje månad.
- Du måste gå med på att göra regelbundna graviditetstester, helst varje månad under behandlingen och, eftersom en viss mängd läkemedel fortfarande kan finna kvar i din kropp, 1 månad efter att behandlingen med <PRODUKTNAMN> avslutats (om inte din läkare bestämmer att det inte är nödvändigt i ditt fall) [för acitretin: ”varje till var tredje månad under 3 års tid efter avslutad behandling med <PRODUKTNAMN>”]
- Du måste gå med på extra graviditetstester om din läkare ber dig om detta.
- Du får inte bli gravid under behandlingstiden eller inom en månad efter avslutad behandling eftersom en viss mängd läkemedel fortfarande kan finna kvar i din kropp.
- för acitretin ska den senaste punkten lyda:
- Du får inte bli gravid under behandlingstiden eller inom 3 år efter avslutad behandling eftersom en viss mängd läkemedel fortfarande kan finna kvar i din kropp.
- Läkaren kommer att diskutera dessa punkter med dig med hjälp av en checklista och kommer att be dig (eller din förälder/vårdnadshavare) att underteckna den. I och med detta bekräftar du att du har informerats om riskerna och att du kommer att följa villkoren ovan.

Om du blir gravid under behandlingen med <PRODUKTNAMN> ska du omedelbart sluta ta läkemedlet och kontakta din läkare. Läkaren kan komma att hänvisa dig till en specialist för råd.

Om du blir gravid inom en månad [3 år för acitretin] efter att behandlingen upphört ska du kontakta din läkare. Läkaren kan komma att hänvisa dig till en specialist för råd.

Råd för män

Nivåerna av retinoider i sädesvätskan hos män som använder <PRODUKTNAMN> är för låga för att orsaka skada hos partners ofödda barn. Du måste dock komma ihåg att aldrig ge ditt läkemedel till någon annan.

Ytterligare försiktighetsåtgärder

Du ska aldrig ge detta läkemedel till någon annan. Återlämna eventuella oanvända <kapslar> till apoteket när behandlingen är avslutad.

Du ska inte donera blod under behandling med detta läkemedel eller inom 1 månad efter [3 år för acitretin] avslutad behandling med <PRODUKTNAMN> eftersom ofödda barn kan skadas om gravida kvinnor får ditt blod.

Graviditet, amning och fertilitet

För mer information om graviditet och preventivmedel, se avsnitt 2 ”Graviditetsförebyggande program”.

Följande mening ska inkluderas i slutet av bipacksedeln (som sista mening):

<Detaljerad och uppdaterad information om detta läkemedel finns tillgängligt genom att scanna QR-koden som finns bifogad i bipacksedeln med en smartphone. Samma information finns även tillgänglig på följande webbadress (URL): [URL som ska ingå] < och Läkemedelsverkets webbplats >>.

'QR-kod som ska inkluderas' + <webbadress>

Neuropsykiatriska störningar

*För alla **orala** retinoider som innehåller **acitretin**, **tretinoin** eller **bexaroten** ska den befintliga produktinformationen ändras (text ska infogas, ersättas eller raderas på lämpligt sätt) för att återge den överenskomna ordalydelsen som anges nedan.*

Produktresumé

Varningen avseende psykiska störningar ska revideras enligt följande:

Avsnitt 4.4 Varningar och försiktighet

Psykiska störningar

Depression, försämring av befintlig depression, oro/ångest och humörsvängningar har rapporterats hos patienter som behandlats med systemiska retinoider, inklusive <substansnamn>. Särskild försiktighet ska iaktas för patienter med depression i anamnesen. Patienter ska övervakas beträffande på tecken på depression och remitteras till lämplig behandling om nödvändigt. Medvetenhet hos familj och vänner kan vara till hjälp för att upptäcka en försämring av patientens psykiska hälsa.

Bipacksedel

Varningen avseende psykiska störningar ska revideras enligt följande:

Avsnitt 2 Varningar och försiktighet

Tala med läkare innan du <tar> <använder> <PRODUKTNAMN>:

- om du någon gång haft problem med din psykiska hälsa, inklusive depression, aggressiva tendenser eller humörsvängningar. <PRODUKTNAMN> kan nämligen påverka ditt humör.

Psykiska problem

Du kanske själv inte lägger märke till vissa förändringar i ditt humör och beteende, så det är mycket viktigt att du berättar för dina vänner och din familj att detta läkemedel kan påverka ditt humör och beteende. De kan lägga märke till dessa förändringar och hjälpa dig att identifiera eventuella problem som du behöver prata med din läkare om.

För alla orala retinoider som innehåller alitretinoin eller isotretinoin ska den befintliga produktinformationen ändras (text ska infogas, ersättas eller raderas på lämpligt sätt) för att återge den överenskomna ordalydelsen som anges nedan.

Produktresumé

Varningen avseende psykiska störningar ska revideras enligt följande:

Avsnitt 4.4 Varningar och försiktighet

Psykiska störningar

Depression, försämring av befintlig depression, oro/ångest, tendens till aggressivitet, humörsvängningar, psykotiska symtom och, i mycket sällsynta fall, har självmordstankar, självmordsförsök och självmord rapporterats hos patienter som behandlats med <INN> (se avsnitt 4.8). Särskild försiktighet ska iaktas för patienter med depression i anamnesen, och alla patienter ska övervakas noggrant beträffande tecken på depression och ska remitteras till lämplig behandling om nödvändigt. Att avbryta behandlingen med <INN> är eventuellt inte tillräckligt för att lindra symtomen, och därför kan ytterligare psykiatrisk eller psykologisk utvärdering vara nödvändig.

Medvetenhet hos familj och vänner kan vara till hjälp för att upptäcka en försämring av patientens psykiska hälsa.

Avsnitt 4.8 Biverkningar

Följande biverkningar ska läggas till under organklassen Psykiska störningar:

Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/100$):

Depression, förvärrad depression, tendens till aggressivitet, oro/ångest, humörsvängningar.

Mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$):

Självmord, självmordsförsök, självmordstankar, psykotisk störning, onormalt beteende.

Bipacksedel

Varningen avseende psykiska störningar ska revideras enligt följande:

Avsnitt 2 Varningar och försiktighet

Tala med läkare innan du innan du <tar> <använder> <PRODUKTNAMN>:

- om du någon gång haft problem med din psykiska hälsa, inklusive depression, aggressiva tendenser eller humörsvängningar. Detta gäller också tankar på att skada dig själv eller att begå självmord. Ditt humör kan nämligen påverkas under tiden du tar <PRODUKTNAMN>.

Psykiska problem

Du kanske själv inte lägger märke till vissa förändringar i ditt humör och beteende, så det är mycket viktigt att du berättar för dina vänner och din familj att du tar detta läkemedel. De kan lägga märke till dessa förändringar och hjälpa dig att snabbt identifiera eventuella problem som du behöver prata med din läkare om.

Avsnitt 4 Eventuella biverkningar

Följande biverkningar ska inkluderas:

Psykiska problem

Sällsynta biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 1000 användare):

- Depression eller liknande sjukdomar. Tecken på dessa kan vara att man kan känna sig ledsen eller uppleva en förändrad sinnestämning, oro/ångest eller känslomässigt obehag.
- Försämring av en depression
- Att man blir våldsam eller aggressiv.

Mycket sällsynta biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 10 000 användare):

- Vissa personer har haft tankar på att skada sig själva eller ta sitt eget liv (självordstankar), försökt ta sitt liv (självordsförsök), eller har tagit sina liv (självord). Dessa personer kanske inte verkar vara deprimerade.
- Avvikande beteende.
- Tecken på psykos: avsaknad av verklighetskontakt, såsom att höra röster eller se saker som inte är där.

Kontakta din läkare omedelbart om du uppvisar tecken på något av dessa psykiska problem. Din läkare kan säga till dig att du måste sluta ta <PRODUKTNAMN>. Det kanske inte är tillräckligt för att få stopp på biverkningarna, du kan behöva mer hjälp och din läkare kan ordna det.

För alla topikala retinoider som innehåller adapalen, alitretinoin, isotretinoin, tretinoin eller tazaroten ska den befintliga produktinformationen ändras (text ska infogas, ersättas eller raderas på lämpligt sätt) för att återge den överenskomna ordalydelsen som anges nedan.

Produktresumé

En kontraindikation ska läggas till enligt följande:

Avsnitt 4.3 Kontraindikationer:

- Graviditet (se avsnitt 4.6)
- Kvinnor som planerar att bli gravida

Avsnitt 4.6 Fertilitet, graviditet och amning:

Oralt administrerade retinoider har förknippats med medfödda missbildningar. Vid användning enligt forskrivningsinformationen förväntas topikalt administrerade retinoider resultera i låg systemisk exponering på grund av minimal absorption genom huden. Det skulle dock kunna finnas individuella faktorer (t.ex. skadad hudbarriär, överdriven användning) som bidrar till en ökad systemisk exponering.

Graviditet

<PRODUKTNAMN> är kontraindicerat (se avsnitt 4.3) vid graviditet eller hos kvinnor som planerar att bli gravida.

Om produkten används under graviditet, eller om patienten blir gravid under tiden hon tar detta läkemedel, ska behandlingen avbrytas.

Bipacksedel

En kontraindikation ska läggas till enligt följande:

Avsnitt 2

Använd inte <PRODUKTNAMN>:

- Om du är gravid
- Om planerar att bli gravid

[...]

Graviditet, amning och fertilitet:

Använd INTE <PRODUKTNAMN> om du är gravid eller planerar att bli gravid. Din läkare kan ge dig mer information.