

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Acitretin Orifarm 10 mg hårda kapslar

Acitretin Orifarm 25 mg hårda kapslar

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En hård kapsel innehåller acitretin 10 mg respektive 25 mg.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Kapsel, hård.

10 mg: Brun ogenomskinlig/vit ogenomskinlig kapsel, märkt med "U68" i vit text på kapseln och fylld med ett gult granulat. Kapselns storlek är ca 14,3 x 5,3 mm.

25 mg: Brun ogenomskinlig/gul ogenomskinlig kapsel, märkt med "U69" i vit text på kapseln och fylld med ett gult granulat. Kapselns storlek är ca 19,4 x 6,9 mm.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Acitretin Orifarm är indicerad för:

- Utbredd psoriasis av företrädesvis pustulös och erytrodermisk typ.
- Invalidiserande pustulos och psoriasis på händer och fötter.
- Invalidiserande Dariers sjukdom hos vuxna.

4.2 Dosering och administreringsätt

Acitretin Orifarm ska endast förskrivas av läkare med erfarenhet av systemiska retinoider och som är bekanta med risken för teratogenicitet i samband med användande av acitretin (se avsnitt 4.6).

Dosering

Dosen baseras på klinisk sjukdomsbild och tolerans mot läkemedlet. Den behandlande läkaren måste bestämma dosen individuellt för varje patient. Följande riktlinjer kan ges.

Vuxna

Rekommenderad initial dos är 10, 25 eller 30 mg acitretin en gång dagligen i 2-4 veckor. Efter denna initiala fas kan det, i några fall, vara nödvändigt att öka dosen upp till max 75 mg acitretin per dag. Maxdosen bör inte överskridas.

Hos patienter med Dariers sjukdom kan 10 mg vara en lämplig startdos.

Dosen bör ökas med försiktighet eftersom isomorfa reaktioner kan uppstå.

Underhållsdosen ska justeras utifrån terapeutiskt svar och tolerabilitet. I allmänhet ger en daglig dos på 30 mg acitretin, under ytterligare 6-8 veckor, en optimal terapeutisk effekt på psoriasis. Vid

keratiniseringssjukdom bör underhållsdosen hållas på så låg nivå som möjligt (om möjligt lägre än 10 mg acitretin om dagen). Under inga omständigheter ska dosen överskrida 30 mg acitretin per dag.

Behandling av patienter med psoriasis kan i allmänhet avslutas vid tillfredsställande sårhäkning. Långtidsbehandling av psoriasispatienter rekommenderas inte. Återfall behandlas på samma sätt.

Patienter med svår Darriers sjukdom kan kräva längre behandlingstid än 3 månader. Lägsta effektiva dos, som inte överskrider 50 mg/dag, bör ges.

Pediatrisk population

Behandling av barn bör övervägas noggrant och ske endast då annan behandling varit ineffektiv eller olämplig. Daglig dos är ca 0,5 mg/kg kroppsvikt. Högre dos, upp till 1 mg/kg kroppsvikt, kan i vissa fall vara nödvändigt under en begränsad period. Maxdosen 35 mg per dag bör aldrig överskridas. Underhållsdosen bör hållas så låg som möjligt. Långtidsbehandling av barn rekommenderas inte.

Äldre

Dosrekommendationen är densamma som för andra vuxna.

Kombinationsbehandling

Om acitretin kombineras med andra behandlingsformer kan dosreduktion av acitretin vara nödvändigt beroende på terapeutiskt resultat. Annan dermatologisk behandling, särskilt med keratolytiska medel, bör i normalfallet avbrytas före administrering av acitretin. Om det är indicerat kan emellertid användning av topiska kortikosteroider, ditranol, PUVA, UVB eller vanlig mjukgörande salva fortsätta.

Ytterligare topikal behandling, inklusive rena hudvårdsprodukter, under behandling med acitretin måste diskuteras med läkaren.

Administreringssätt

Acitretin intas oralt.

Acitretin Orifarm kapslar bör intas tillsammans med måltid eller med mjölk (se avsnitt 5.2).

4.3 Kontraindikationer

Acitretin är mycket fosterskadande och får inte användas av kvinnor som är gravida. Detsamma gäller för fertila kvinnor om inte säker antikonception används 4 veckor före, under och i 3 år efter behandling (se avsnitt 4.4 och 4.6).

- Överkänslighet mot den aktiva substansen, andra retinoider eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Graviditet och amning (se avsnitt 4.4 och 4.6).
- Nedsatt lever- och njurfunktion.
- Kroniskt onormalt förhöjda plasmalipidvärden.
- Eftersom både acitretin och tetracykliner kan ge ökat intrakraniellt tryck, är kombinerad användning av dessa kontraindicerat (se avsnitt 4.5).
- En ökad risk för hepatit har rapporterats som ett resultat av kombinerad användning av metotrexat och acitretin vilket gör att kombinationen är kontraindicerad (se avsnitt 4.5).
- Samtidig administrering av acitretin och A-vitamin eller andra retinoider är kontraindicerat på grund av risken för hypervitaminos A (se avsnitt 4.5).

4.4 Varningar och försiktighet

Teratogena effekter

Acitretin Orifarm är en potent human teratogen som inducerar en hög frekvens av svåra och livshotande missbildningar.

Acitretin Orifarm är absolut kontraindicerat för:

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

Graviditetsförebyggande program

Detta läkemedel är TERATOGENT.

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

- Hon har utbredd psoriasis av företrädesvis pustulös och erytrodermisk typ eller invalidiserande pustulos och psoriasis på händer och fötter eller invalidiserande Darriers sjukdom (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 3 år efter behandlingens slut. Åtminstone ett mycket effektivt preventivmedel (dvs. i en användaroberoende 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 amenorré 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 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 acitretin.

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 3 år efter avslutande av behandlingen.
- 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 acitretin 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 3 år efter avslutad behandling.

Preventivmedel

Kvinnliga patienter måste förse 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 3 år 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 acitretin (företrädesvis några dagar) ska patienten genomgå ett medicinskt övervakat graviditetstest. Detta test ska säkerställa att patienten inte är gravid när hon börjar behandlingen med acitretin.

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

Förskrivnings- och expedieringsbegränsningar

Förskrivning av Acitretin Orifarm 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 Acitretin Orifarm ske samma dag. Denna månadsvisa uppföljning gör det möjligt att säkerställa att regelbundna graviditetstester och övervakning genomförts 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 Acitretin Orifarm inte är tillräckligt hög för att associeras med de teratogena effekterna av Acitretin Orifarm. 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 3 år efter utsättning av acitretin 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 fosterexponering för acitretin ska innehavaren av godkännande för försäljning tillhandahålla utbildningsmaterial för att förstärka

varningarna för teratogeniciteten hos acitretin, 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".

Alkohol

Kvinnor i fertil ålder ska inte konsumera alkohol (i drycker, livsmedel eller läkemedel) under behandling med acitretin och under 2 månader efter avslutad acitretinbehandling då kliniska data har visat att etretinat kan bildas efter samtidigt intag av acitretin och alkohol. Etretinat är mycket teratogent och har en längre halveringstid (cirka 120 dagar) än acitretin. Preventivmedel och graviditetstest måste också tas i 3 år efter avslutad behandling med acitretin (se avsnitt 4.6 och 5.2).

På grund av risken för fostermissbildningar, får inte läkemedlet lämnas vidare till andra människor. Oanvända eller utgångna läkemedel ska återlämnas till apotek för omhändertagande.

Bloddonation

Kvinnor i fertil ålder får inte ta emot blod från patienter som behandlas med acitretin. Därför är blodgivning från en patient som behandlas med acitretin förbjuden under och tre år efter avslutad behandling med acitretin.

Leverfunktion

Leverfunktion bör kontrolleras innan behandling med acitretin, var eller varannan vecka under de första 2 månaderna efter insättning och därefter var tredje månad under behandlingen. Om onormala resultat erhålls bör kontroller varje vecka inledas. Om leverfunktionen inte återvänder till det normala eller förvärras ytterligare, måste acitretin sättas ut. I sådana fall är det lämpligt att fortsätta att övervaka leverfunktionen under minst 3 månader (se avsnitt 4.8).

Triglycerider/kolesterol

Serumnivåer av kolesterol och triglycerider (fastevärden) måste kontrolleras innan behandlingen påbörjas, en månad efter påbörjad behandling och därefter var tredje månad under behandlingen. Behandling med acitretin ska sättas ut vid okontrollerad hypertriglyceridemi eller om symtom på pankreatit uppkommer.

Högriskpatienter

Hos patienter med diabetes, alkoholism, fetma, kardiovaskulära riskfaktorer eller störd lipidmetabolism och som genomgår behandling med acitretin, är det nödvändigt med tätare kontroller av serumvärden för lipider, glykemi och andra indikatorer för kardiovaskulär sjukdom, t ex blodtryck. Hos diabetiker kan retinoider antingen förbättra eller försämra glukostoleransen. Blodsockerhalten måste kontrolleras oftare än vanligt i början av behandlingen. För alla högriskpatienter där kardiovaskulära riskindikatorer inte återvänder till det normala eller förvärras ytterligare, bör minskning eller utsättande av acitretin övervägas.

Skelettförändringar hos vuxna och barn

Hos vuxna, särskilt äldre, som får långvarig behandling med acitretin, bör lämpliga undersökningar regelbundet utföras med tanke på eventuella benbildningsmissbildningar (se avsnitt 4.8). Om sådana störningar uppstår, bör fortsatt behandling diskuteras med patienten på basis av en noggrann risk/nyttoanalys.

Det har förekommit enstaka rapporter av benförändringar hos barn, inklusive prematur epifysslutning, skelettal hyperostos och benförkalkning efter långvarig behandling med etretinat, liknande effekter kan förväntas med acitretin. Acitretinbehandling till barn rekommenderas därför inte om inte läkarens bedömning är att fördelarna signifikant överväger riskerna och om alla andra behandlingsalternativ misslyckats. I de undantagsfall sådan behandling inleds ska barnet kontrolleras regelbundet med avseende på avvikelser i muskel- och skelettutveckling och tillväxt. Alla symtom som tyder på möjliga benförändringar (begränsad rörlighet, bensmärta) bör utredas noggrant. Så fort det medicinska tillståndet tillåter, ska acitretinbehandlingen utsättas.

Benign intrakraniell hypertension

Det har förekommit sällsynta rapporter om benign intrakraniell hypertension. Patienter med svår huvudvärk, illamående, kräkningar och synrubbningar ska avbryta behandlingen med acitretin omedelbart och hänvisas för neurologisk utvärdering och vård (se avsnitt 4.8).

UV-ljus

Effekterna av UV-ljus förstärks av retinoidterapi, varför patienter bör undvika överdriven exponering för solljus och oöversiktad användning av solarium. Vid behov bör en solskyddsprodukt med hög skyddsfaktor på minst SPF 15 användas.

Psykiska störningar

Depression, försämring av befintlig depression, oro/ångest, humörsvängningar och psykotisk störning har rapporterats hos patienter som behandlats med systemiska retinoider, inklusive acitretin. 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.

Försämrat mörkerseende

Då försämrat mörkerseende har rapporterats vid acitretinbehandling ska patienter informeras om denna möjliga biverkan och uppmanas att vara försiktiga vid bilkörning eller användning av fordon nattetid. Synrubbning bör följas upp noggrant (se avsnitt 4.7 och 4.8).

Kontaktlinser

På grund av torrhet i ögonen kan det bli omöjligt att använda kontaktlinser. Patienter som använder kontaktlinser bör exkluderas från behandling eller använda glasögon under hela behandlingen.

Andra varningar

Det bör betonas att för närvarande är inte alla konsekvenser av långtidsbehandling av acitretin kända.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Systemisk behandling med retinoider kan leda till ett ökat intrakraniellt tryck. Eftersom tetracykliner också kan orsaka en sådan tryckökning ska patienter inte behandlas samtidigt med acitretin och tetracyklin.

Ökad risk för hepatit har rapporterats vid samtidig behandling med etretinat och metotrexat. Därför bör kombinationen metotrexat och acitretin (en metabolit av etretinat) undvikas.

Om acitretin ges samtidigt med fenytoin, är det viktigt att komma ihåg att acitretin delvis minskar fenytoins proteinbindning. Den kliniska betydelsen av detta är ännu okänd.

Produkter som endast innehåller en låg dos progesteron (minipiller) kan vara ett otillräckligt preventivmedel under acitretinbehandling, se avsnitt 4.6. Interaktioner med kombinerade östrogen-/gestagenpiller har inte iakttagits.

I en studie med friska frivilliga, ledde ett samtidigt intag av en engångsdos acitretin tillsammans med alkohol till bildandet av etretinat som är mycket teratogent. Mekanismen för denna metaboliska process har inte klarlagts, det är därför inte klart om det finns andra möjliga interagerande ämnen. Kvinnor i fertil ålder ska därför inte konsumera alkohol (i drycker, livsmedel eller läkemedel) under behandling med acitretin, och under två månader efter avslutad behandling med acitretin (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Patienter ska avrådas från att samtidigt ta vitamin A eller andra retinoider på grund av risken för hypervitaminos A.

Ytterligare interaktioner mellan acitretin och andra ämnen (t ex digoxin, cimetidin) har hittills inte observerats.

Utredningar kring acitretins effekt på proteinbindningen av antikoagulantia av kumarintyp (warfarin) visade ingen interaktion.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Acitretin är mycket teratogent och dess användning är kontraindicerad hos kvinnor som kan bli gravida under eller inom 3 år efter avslutad behandling. Risken att föda ett missbildat barn är exceptionellt hög om acitretin tas före eller under graviditeten, oavsett hur länge eller med vilken dos.

Acitretin såväl som vitamin A och andra retinoider kan orsaka missbildningar hos olika djurarters avkomma, även vid dosnivåer som rekommenderas till människa. Eftersom acitretin är teratogent hos djur vid humandosnivåer är acitretin absolut kontraindicerat under graviditet och kvinnor i fertil ålder får inte behandlas med acitretin om inte graviditet kan uteslutas (se avsnitt 4.3).

Vid behandling av fertila kvinnor med mycket svår eller invalidiserande klinisk status kan förskrivande läkare överväga behandling med acitretin, om inga andra behandlingsalternativ finns tillgängliga. Acitretin ska endast förskrivas av läkare med erfarenhet av systemiska retinoider, företrädesvis dermatologer, och som är medvetna om den teratogena risken förknippad med acitretinanvändning under graviditet.

Ombildning av acitretin till etretinat förstärks av alkohol. Bildandet, in vivo, av etretinat från acitretin vid samtidigt intag av alkohol kan inte uteslutas. Etretinat är också teratogent. Eftersom etretinat kan lagras i fettvävnad och har längre elimineringshalveringstid (120 dagar) än acitretin ska kvinnor i fertil ålder undvika alkohol under acitretinbehandlingen. Kvinnor i fertil ålder bör också använda preventivmedel i 3 år efter avslutad behandling.

Graviditet

Acitretin är kontraindicerat under graviditet (se avsnitt 4.3).

Amning

Acitretin är lipofilt och utsöndras i bröstmjolk. Amning ska avbrytas under behandling med acitretin (se avsnitt 4.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Minskat mörkerseende har rapporterats vid acitretinbehandling (se avsnitt 4.8). Patienter ska informeras om denna möjliga bieffekt och uppmanas att vara försiktiga vid bilkörning eller användning av fordon nattetid.

4.8 Biverkningar

Oönskade effekter ses hos de flesta patienter som får acitretin. Men oftast försvinner de när dosen minskas eller när läkemedlet sätts ut. En försämring av psoriasissymtomen ses ibland i början av behandlingsperioden. De vanligaste oönskade effekterna som observerats är symptom på hypervitaminos A, t ex torrhet i läppar, vilket kan lindras genom användande av en fet salva.

Rapporterade biverkningar av acitretin listas nedan efter organklass och frekvens.

Frekvenserna definieras som:

Mycket vanliga ($\geq 1/10$)

Vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$)

Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$ till $< 1/100$)

Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$ till $< 1/1\ 000$)

Mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$)

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

Infektioner och infestationer Ingen känd frekvens	Vulvovaginit på grund av <i>Candida albicans</i>
Immunsystemet Ingen känd frekvens	Överkänslighetsreaktion typ I
Psykiatriska tillstånd Ingen känd frekvens	Humörsvängningar, psykotisk störning
Centrala och perifera nervsystemet Vanliga	Huvudvärk
Mindre vanliga	Yrsel
Sällsynta	Perifer neuropati
Mycket sällsynta	Godartad intrakraniell hypertension (se avsnitt 4.4)
Ögon Mycket vanliga	Torrhet och inflammation i slemhinnorna (konjunktivit, keratit, xeroftalmi), vilket kan leda till intolerans av kontaktlinser
Mindre vanliga	Dimsyn
Mycket sällsynta	Nattblindhet (se avsnitt 4.4), hornhinnescår
Öron och balansorgan Ingen känd frekvens	Nedsatt hörsel, tinnitus
Blodkärl Ingen känd frekvens	Rodnad, systemiskt kapillärläckage syndrom/retinoidsyndrom
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum Mycket vanliga	Torrhet och inflammation i slemhinnorna (t ex epistaxis och rinit)
Ingen känd frekvens	Dysfoni
Magtarmkanalen Mycket vanliga	Muntorrhet, törst
Vanliga	Stomatit, mag-tarmbesvär (t ex buksmärta, diarré, illamående, kräkningar)
Mindre vanliga	Gingivit
Mycket sällsynta	Dysgeusi, rektal blödning
Lever och gallvägar Mindre vanliga	Hepatit
Mycket sällsynta	Gulsot

Hud och subkutan vävnad	
Mycket vanliga	Torra läppar, keilit (som kan utvecklas till ragader) torr hud, pruritus, alopeci, exfoliation (särskilt på handflator och fotsulor).
Vanliga	Skör hud, klibbig hud, dermatit, försämrad hårkvalitet, sköra naglar, paronyki, erytem
Mindre vanliga	Ragader, bullös dermatit, ljuskänslighetsreaktion
Ingen känd frekvens	Pyogeniskt granulom, madaros, angioödem, urtikaria, förtunnad hud, exfolativ dermatit
Muskuloskeletala systemet och bindväv	
Vanliga	Artralgi, myalgi
Mycket sällsynta	Exostosis, skelettsmärta, underhållsbehandling kan resultera i progression av befintlig spinal hyperostos, i uppkomsten av nya hyperostotiska lesioner och i extraskletal förkalkning, vilket har observerats vid långvarig systemisk behandling med retinoider (se avsnitt 4.4)
Allmänna symtom	
Vanliga	Perifera ödem
Undersökningar	
Mycket vanliga	Serumkolesterolhöjningar, ökade triglycerider i serum, onormala leverfunktionsvärden (inklusive transaminaser och alkaliska fosfater; förändringar som vanligtvis är övergående och reversibla) (se avsnitt 4.4) Hyperlipidemi. Vid behandling med höga doser acitretin ses reversibla höjningar av triglycerider och kolesterol i serum, särskilt hos högriskpatienter (patienter som lider av lipidmetabolismstörningar, diabetes mellitus, fetma, alkoholism) (se avsnitt 4.4). En medföljande risk för ateroskleros kan inte uteslutas om dessa tillstånd kvarstår.

Pediatrik population

Det har förekommit enstaka rapporter av benförändringar hos barn, inklusive prematur epifysslutning, skeletthyperostos och benförkalkning efter långvarig behandling med etretinat. Effekter som dessa kan förväntas med acitretin. Hos barn måste tillväxtparametrar och benutveckling följas noggrant.

Diabetiker

Retinoider kan antingen förbättra eller försämma glukostoleransen (se avsnitt 4.4).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala
www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

I händelse av akut överdosering måste acitretin sättas ut omgående. Symtom på överdosering är identiska med akut hypervitaminos A, dvs. huvudvärk, yrsel, illamående eller kräkningar, dåsigheit, irritabilitet och klåda. Särskild behandling är onödig på grund av låg akut giftighet av preparatet.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Retinoider för behandling av psoriasis. *ATC-kod:* D05BB02

Acitretin, den aktiva beståndsdel i Acitretin Orifarm, är en aromatisk analog till tretinoin och tillhör därmed gruppen retinoider. Acitretin är huvudmetabolit till etretinat. Acitretin har en normaliserande inverkan på keratiniseringsprocess, celldifferentiering och cellproliferation i huden. Den exakta verkningsmekanismen är ej känd. Effekten observeras vanligen först efter några veckors behandling. Långtidsdata är ej kända.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Maximal plasmakoncentration av acitretin uppnås 1 till 4 timmar efter administrering. När acitretin administreras med mat eller mjölk dubbleras acitretins maximala plasmakoncentration (C_{max}) och exponering (AUC) jämfört med vid fasta, medan tiden till maximal plasmakoncentration (t_{max}) är den samma (se avsnitt 4.2). Efter oral administrering i samband med måltid är den absoluta biotillgängligheten 60 % med en stor interindividuell variabilitet (range 36-95%).

Distribution

Acitretin är starkt lipofilt och passerar snabbt till kroppsvävnad. Proteinbindningsgraden av acitretin är högre än 99 %. I djurstudier passeras acitretin över placentabarriären i tillräckliga mängder för att orsaka fetala missbildningar. På grund av dess lipofilitet kan man anta att avsevärda mängder acitretin passerar över i bröstmjölken.

Metabolism

Acitretin metaboliseras via isomerisation till 13-cis-isomeren (cis acitretin), genom glukuronidation av sidokedjorna.

Eliminering

Multidosstudier av patienter i åldrarna 21-70 år visade en elimineringshalveringstid på ca 50 timmar för acitretin och 60 timmar för dess huvudsakliga metabolit i plasma, cis-acitretin, som också är teratogen. Baserat på den längsta elimineringshalveringstiden som observerats hos denna patientgrupp; för acitretin (96 timmar) och cis-acitretin (123 timmar), samt förutsatt lineär kinetik, kan mer än 99 % av läkemedlet förväntas vara eliminerat inom 36 dagar efter avslutad långtidsbehandling. Dessutom var plasmanivåerna av acitretin och cis-acitretin under mätbara nivåer vid analys (<6 ng/ml) inom 36 dagar efter avslutad behandling. Acitretin utsöndras helt i metabolitform, i ungefär lika stora delar via njurar och galla.

Klinisk evidens har visat att etretinat kan bildas vid samtidigt intag av acitretin och alkohol. Etretinat är starkt teratogent och har en längre halveringstid (ca 120 dagar) än acitretin (se avsnitt 4.4, 4.5 och 4.6).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Acitretin har visat teratogena effekter hos djur, även i låga doser. Inga karcinogena, mutagena eller levertoxiska effekter har visats i djurstudier.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Kapselinnehåll:	Maltodextrin, mikrokristallin cellulosa, natriumaskorbat, dinatriumedetat, poloxamer
Kapselskal:	Gelatin, titandioxid (E171), röd järnoxid (E172), gul järnoxid (E172), svart järnoxid (E172)
Tryckfärg:	Shellack, titandioxid (E171), propylenglykol

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Blister av Alu-Alu (PA/Alu/PVC)
Förpackningar av kartong.

Förpackningsstorlekar:
10 mg: 50 och 100 hårda kapslar
25 mg: 30, 50 och 100 hårda kapslar

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Orifarm Generics A/S
Energivej 15, DK-5260 Odense S
Danmark

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

10 mg: 53202
25 mg: 53203

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2017-08-23
Datum för förnyat godkännande: 2022-07-28

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2024-11-08