

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Alitretinoin Orifarm 10 mg mjuka kapslar.

Alitretinoin Orifarm 30 mg mjuka kapslar.

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje mjuk kapsel innehåller 10 mg eller 30 mg alitretinoin.

Hjälpämnen med känd effekt:

Sojabönsolja. Varje kapsel på 10 mg innehåller 93 mg sojabönsolja.

Sojabönsolja. Varje kapsel på 30 mg innehåller 279 mg sojabönsolja.

Sorbitol. Varje kapsel på 10 mg innehåller 13 mg sorbitol.

Sorbitol. Varje kapsel på 30 mg innehåller 26 mg sorbitol.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Mjuk kapsel.

10 mg: ljusbrun, oval, mjuk gelatinkapsel som är ca 10 mm lång och ca 6 mm bred och innehåller en gul- till orangefärgad, ogenomskinlig, viskös lösning.

30 mg: gul, oval, mjuk gelatinkapsel som är ca 13 mm lång och ca 8 mm bred och innehåller en gul- till orangefärgad, ogenomskinlig, viskös lösning.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Alitretinoin Orifarm är indicerat för behandling av svårt kroniskt handeksem hos vuxna som inte svarar på behandling med starka topikala kortikosteroider.

Patienter med eksem som huvudsakligen har hyperkeratotiska egenskaper är mer benägna att svara på behandling än patienter med eksem som huvudsakligen yttrar sig som pomfolyx (se avsnitt 5.1).

4.2 Dosering och administreringssätt

Alitretinoin Orifarm ska endast förskrivas av dermatologer eller läkare med erfarenhet av användning av systemiska retinoider, samt är fullt införstådd med riskerna med alitretinoinbehandling och övervakningskraven. Recept på Alitretinoin Orifarm till kvinnor i fertil ålder ska begränsas till 30 dagars behandling och fortsatt behandling ska kräva ett nytt recept. Helst ska ett graviditetstest, förskrivning av recept och expediering av Alitretinoin Orifarm ske på samma dag.

Dosering

Rekommenderad dos av Alitretinoin Orifarm är 10 mg eller 30 mg en gång per dag.

Rekommenderad startdos av Alitretinoin Orifarm är 30 mg en gång per dag. En dosreduktion till 10 mg en gång dagligen kan övervägas hos patienter med oacceptabla biverkningar av dosen 30 mg. I studier som studerade 10 mg och 30 mg som dagliga doser läkte sjukdomen med båda doserna. 30 mg dosen gav ett snabbare svar och en högre svarsfrekvens. Den dagliga 10 mg dosen förknippades med färre biverkningar (se avsnitt 5.1).

Behandlingstid

En behandlingsomgång med Alitretinoin Orifarm kan ges i 12 till 24 veckor beroende på kliniskt svar. Utsättning av behandlingen rekommenderas för patienter vars händer läker eller nästan läker tidigare än 24 veckor (se avsnitt 5.1). Utsättning av behandlingen ska även övervägas för patienter som fortfarande har svåra sjukdomssymtom efter de inledande 12 veckorna av kontinuerlig behandling.

Återbehandling

I händelse av återfall kan patienterna dra nytta av ytterligare behandlingsomgångar med Alitretinoin Orifarm (se avsnitt 5.1).

Alitretinoin Orifarm ska inte förskrivas om patientens eksem går att kontrollera på lämpligt sätt genom standardåtgärder, bl.a. skyddande av huden, undvikande av allergener och irriteranter och behandling med starka topikala kortikosteroider.

Pediatrisk population

Alitretinoin Orifarm rekommenderas inte till barn under 18 år.

Nedsatt njurfunktion

Alitretinoin Orifarm är kontraindicerat för patienter med nedsatt njurfunktion som är svår eller i slutstadiet (se avsnitt 4.3).

Alitretinoin Orifarm rekommenderas inte till patienter med måttligt nedsatt njurfunktion eftersom det inte finns tillräckligt med data (se avsnitt 5.2).

Ingen ändring av dos- eller doseringsfrekvensen krävs för patienter med lindrigt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 5.2).

Nedsatt leverfunktion

Alitretinoin Orifarm är kontraindicerat för patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.3).

Äldre

Ingen ändring av dos- eller doseringsfrekvensen krävs för patienter över 65 år (se avsnitt 5.2).

Administreringssätt

Alitretinoin Orifarm ska tas med en huvudmåltid en gång per dag, helst vid samma tidpunkt varje dag (se avsnitt 5.2). Kapslarna ska sväljas hela.

4.3 Kontraindikationer

Alitretinoin Orifarm innehåller sojabönsolja. Patienter som är allergiska mot jordnötter eller soja ska inte ta detta läkemedel.

Graviditet är en absolut kontraindikation för behandling med Alitretinoin Orifarm (se avsnitt 4.6).

Alitretinoin Orifarm är kontraindicerat för kvinnor i fertil ålder om inte alla villkor i det graviditetsförebyggande programmet är uppfyllda (se avsnitt 4.4).

Alitretinoin Orifarm är kontraindicerat för kvinnor som ammar.

Alitretinoin Orifarm är även kontraindicerat för patienter

- med leverinsufficiens
- med svårt nedsatt njurfunktion

- med okontrollerad hyperkolesterolemi
- med okontrollerad hypertriglyceridemi
- med okontrollerad hypotyreoos
- med hypervitaminos A
- med överkänslighet mot den aktiva substansen, andra retinoider eller någon av de hjälpämnen som anges i avsnitt 6.1, i synnerhet vid allergier mot jordnötter eller soja
- som får samtidig behandling med tetracykliner (se avsnitt 4.5).

4.4 Varningar och försiktighet

Teratogena effekter

Alitretinoin Orifarm är en kraftfull human teratogen som leder till en hög frekvens av allvarliga och livshotande fosterskador.

Alitretinoin Orifarm är strikt kontraindicerat för:

- Gravida kvinnor
- Kvinnor i fertil ålder om inte alla villkor i det graviditetsförebyggande programmet är uppfyllda

Graviditetsförebyggande program

Detta läkemedel är TERATOGENT.

Alitretinoin är kontraindicerat för kvinnor i fertil ålder om inte alla villkor i det nedan beskrivna graviditetsförebyggande programmet är uppfyllda:

- Alitretinoin Orifarm är indicerat för att användas av vuxna patienter med svåra kroniska handeksem som inte svarar på behandling med potenta topikala kortikosteroider (se avsnitt 4.1, Terapeutiska indikationer).
- Risken för graviditet måste bedömas för alla kvinnliga patienter.
- Hon förstår den teratogena risken.
- Hon förstår behovet av rigorös uppföljning på månadsbasis.
- Hon förstår och godtar behovet av effektiv födelsekontroll, utan avbrott, från och med en månad innan behandlingen påbörjas, under hela behandlingen och i en månad efter avslutad behandling. Minst en mycket effektiv preventivmetod (dvs. en användarberoende form) eller två kompletterande användarberoende preventivformer ska användas.
- Individuella omständigheter ska utvärderas i varje enskilt fall vid valet av preventivmetod i samtliga tillsammans med patienten så att hon medverkar och följer de åtgärder som överenskomms.
- Patienten måste följa alla råd om effektiv födelsekontroll även om hon har amenorré.
- Hon är medveten om och förstår de potentiella konsekvenserna av en graviditet och behovet av att snabbt söka konsultation om det finns en risk för graviditet eller om hon kan vara gravid.
- Hon förstår behovet av och godtar att göra regelbundna graviditetstester innan behandlingen, helst månadsvis under behandlingen och en månad efter avslutad behandling.
- Hon har bekräftat att hon förstår de faror och nödvändiga försiktighetsåtgärder som är förknippade med användningen av alitretinoin.

Dessa villkor gäller även kvinnor som för närvarande inte är sexuellt aktiva, såvida inte förskrivaren anser att det finns övertygande skäl till att ange att ingen risk för graviditet föreligger.

Förskrivaren måste säkerställa att:

- Patienten uppfyller de graviditetsförebyggande villkoren enligt vad som anges ovan och bekräftar att hon har en tillräcklig nivå av förståelse.
- Patienten har gått med på de ovan nämnda villkoren.
- Patienten förstår att hon konsekvent och korrekt måste använda en mycket effektiv preventivmetod (dvs. en användarberoende form) eller två kompletterande användarberoende preventivformer under minst en månad före behandlingsstart och fortsätta att använda effektiva preventivmetoder under hela behandlingsperioden och under minst en månad efter avslutad behandling.
- Negativa graviditetstestresultat har fått före, under och en månad efter avslutad behandling. Graviditetstesternas datum och resultat ska dokumenteras.

Om en kvinna som behandlas med alitretinoin blir gravid måste behandlingen avbrytas och patienten remitteras till en läkare som är specialiserad på, eller erfaren inom, teratologi för utvärdering och rådgivning.

Om en graviditet inträffar efter avslutad behandling finns det fortfarande risk för svår och allvarlig missbildning av fostret. Denna risk kvarstår tills produkten har eliminerats helt, vilket sker inom en månad efter avslutad behandling.

Födelsekontroll

Kvinnliga patienter måste få omfattande information om graviditetsprevention och ska remitteras för preventivmedelsrådgivning om de inte använder effektiva preventivmetoder. Om inte den förskrivande läkaren kan tillhandahålla sådan information ska patienten remitteras till berörd hälso- och sjukvårdspersonal.

Som ett minimikrav måste kvinnliga patienter i fertil ålder använda minst en mycket effektiv preventivmetod (dvs. en användarberoende form) eller två kompletterande användarberoende preventivformer. Preventivmedel ska användas i minst en månad före behandlingsstart, under hela behandlingen och ska fortsätta att användas i minst en månad efter avslutad behandling med alitretinoin, även för patienter med amenorré.

Individuella omständigheter ska utvärderas i varje enskilt fall vid valet av preventivmetod i samtal tillsammans med patienten så att hon medverkar och följer de åtgärder som överenskomms.

Graviditetstest

I enlighet med lokal praxis rekommenderas det att medicinskt övervakade graviditetstester, med en minsta känslighet på 25 mIU/ml, görs enligt följande.

Innan behandlingen påbörjas

Minst en månad efter det att patienten har börjat använda preventivmedel och kort (helst inom några dagar) före första receptföreskrivningen ska patienten göra ett medicinskt övervakat graviditetstest. Testet ska säkerställa att patienten inte är gravid när hon påbörjar behandlingen med alitretinoin.

Vid uppföljningsbesök

Uppföljningsbesök ska inplaneras med jämna mellanrum, helst månadsvis. Behovet av upprepade medicinskt övervakade graviditetstester varje månad ska avgöras enligt lokal praxis med hänsyn till patientens sexuella beteende, senaste menstruationsanamnes (onormala menstruationer, uteblivna menstruationer eller amenorré) och preventivmetod. I förekommande fall ska uppföljande graviditetstester göras på förskrivningsbesöksdagen eller på någon av de tre dagarna innan besöket hos förskrivaren.

Efter avslutad behandling

En månad efter avslutad behandling ska de kvinnliga patienterna göra ett sista graviditetstest.

Restriktioner för förskrivning och expediering

För kvinnor i fertil ålder ska förskrivningsperioden för Alitretinoin Orifarm helst begränsas till 30 dagar för att underlätta regelbunden uppföljning med bl.a. graviditetstestning och övervakning. Helst ska graviditetstestning, förskrivning av recept och expediering av Alitretinoin Orifarm ske på samma dag.

Den månatlig uppföljning gör det möjligt att säkerställa att regelbundna graviditetstester och övervakning utförs och att patienten inte är gravid när hon påbörjar nästa behandlingscykel.

Manliga patienter

Tillgängliga data tyder på att graden av exponering som modern utsätts för via sperma från patienter som får Alitretinoin Orifarm inte är av tillräcklig omfattning för att förknippas med de teratogena effekterna av Alitretinoin Orifarm. Baserat på icke-kliniska fynd kan den manliga fertiliteten äventyras vid behandling med alitretinoin (se avsnitt 5.3). Manliga patienter ska påminnas om att de inte får ge läkemedlet till någon, särskilt inte kvinnor.

Ytterligare försiktighetsåtgärder

Patienterna ska instrueras att aldrig ge detta läkemedel till en annan person och att överlämna eventuella oanvända kapslar till apotekspersonal efter avslutad behandling.

Patienterna ska inte donera blod under behandlingen eller under en månad efter utsättningen av alitretinoin på grund av den potentiella risken för fostret hos en gravid transfusionsmottagare.

Utbildningsmaterial

För att hjälpa förskrivare, apotekspersonal och patienter att undvika fosterexponering för alitretinoin tillhandahåller innehavaren av godkännandet för försäljning utbildningsmaterial. Detta utbildningsmaterial innehåller tydliga varningar om alitretinoins teratogenicitet, rådgivning om födelsekontroll innan behandlingen påbörjas och vägledning om behovet av graviditetstest.

Fullständig patientinformation om den teratogena risken och de strikta graviditetsförebyggande åtgärderna som anges i det graviditetsförebyggande programmet ska ges av läkaren till alla patienter, både manliga och kvinnliga.

Psykiska störningar

Depression, försämrad depression, ångest, aggressiva tendenser, humörsvängningar, psykotiska symtom och, mycket sällan, självmordstankar, självmordsförsök och självmord har rapporterats hos patienter som behandlats med systemiska retinoider, däribland alitretinoin (se avsnitt 4.8). Särskild försiktighet krävs för patienter med depression i anamnesen. Alla patienter ska övervakas med avseende på tecken på depression och remitteras för lämplig behandling om det behövs. Innan behandling med Alitretinoin Orifarm påbörjas och vid varje besök under behandlingen ska patienterna tillfrågas om de upplever psykisk störning, depression eller humörstörningar. Patienterna ska sätta ut Alitretinoin Orifarm om de utvecklar depression, humörstörningar, psykos eller aggression. Utsättning av Alitretinoin Orifarm kan dock vara otillräckligt för att lindra symtomen och därför kan ytterligare psykiatrisk eller psykologisk utvärdering vara nödvändig. Medvetenhet hos familj och vänner kan vara användbart för att upptäcka försämrad psykisk hälsa.

Ultraviolett strålning

Effekterna av ultraviolett strålning förstärks av retinoidterapi. Därför ska patienterna undvika överdriven exponering för solljus och oövervakad användning av sollampor. Vid behov ska en solskyddsprodukt med en hög skyddsfaktor på minst SPF 15 användas.

Hud och subkutan vävnad

Patienter som får torr hud och torra läppar ska rådats att använda en återfuktande hudsalva eller hudkräm och ett läppbalsam.

Muskuloskeletala systemet och bindväv

Behandling med andra systemiska retinoider har förknippats med benförändringar, bl.a. prematur förslutning av epifysen, hyperostos och förkalkning av senor och ligament.

Myalgi, ledvärk och förhöjt kreatininfosfokinas i serum har observerats hos patienter som behandlats med alitretinoin.

Ögon

Behandling med alitretinoin har förknippats med torra ögon. Symtomen upphör vanligtvis när behandlingen sätts ut. Torra ögon kan avhjälpas genom behandling med återfuktande ögonsalva eller tårersättningsmedel. Intolerans mot kontaktlinser kan uppstå, vilket kan innebära att patienten måste bära glasögon under behandlingen.

Behandling med systemiska retinoider har förknippats med hornhinnegrumling och hornhinneinflammation. Försämrat mörkerseende har observerats hos patienter som behandlas med alitretinoin. Dessa biverkningar upphör vanligtvis när behandlingen sätts ut.

Patienter med synproblem ska remitteras till en ögonläkare. Utsättning av alitretinoin kan vara nödvändig.

Idiopatisk intrakraniell hypertension

Behandling med systemiska retinoider, t.ex. alitretinoin, har förknippats med förekomst av idiopatisk intrakraniell hypertension, varav några fall involverade samtidig användning av tetracykliner (se avsnitt 4.3 och avsnitt 4.5). Tecken och symtom på idiopatisk intrakraniell hypertension innefattar huvudvärk, illamående och kräkningar, synstörningar och papillödem. Patienter som får tecken på idiopatisk intrakraniell hypertension ska sluta ta alitretinoin omedelbart.

Fettomsättning

Alitretinoin har förknippats med förhöjt plasmakolesterol och förhöjda triglyceridvärden. Serumkolesterol och serumtriglycerider (fastevärden) ska övervakas. Alitretinoin ska sättas ut om det inte går att hålla hypertriglyceridemi på en godtagbar nivå.

Pankreatit

Alitretinoin Orifarm ska sättas ut om symtom på pankreatit uppstår (se avsnitt 4.8). Triglyceridvärden över 800 mg/dl (9 mmol/l) förknippas ibland med akut pankreatit, som kan vara dödlig.

Sköldkörtelfunktion

Förändringar i sköldkörtelfunktionstester har observerats hos patienter som får alitretinoin, oftast som en reversibel minskning av halterna av tyreoidestimulerande hormon (TSH) och T4 (fritt tyroxin).

Lever och gallvägar

Behandling med andra systemiska retinoider har förknippats med övergående och reversibel förhöjning av levertransaminaser. I händelse av en ihållande kliniskt relevant förhöjning av transaminasnivåerna ska en minskning av dosen eller utsättning av behandlingen övervägas.

Magtarmkanalen

Systemiska retinoider, t.ex. alitretinoin, har förknippats med inflammatoriska tarmsjukdomar (bl.a. regional ileit) hos patienter utan tidigare tarmsjukdomar. Om svår diarré observeras ska diagnosen inflammatorisk tarmsjukdom övervägas och alitretinoin omedelbart sättas ut.

Allergiska reaktioner

Anafylaktiska reaktioner har sällan rapporterats för systemiska retinoider, i vissa fall efter tidigare lokal exponering för retinoider. Allergiska kutana reaktioner rapporterats sällan. Allvarliga fall av allergisk vaskulit, ofta med hudblödningar (blåmärken och röda fläckar) på extremiteterna och extrakutan inblandning, har rapporterats. Vid svåra allergiska reaktioner krävs avbrott i behandlingen och noggrann övervakning.

Högriskpatienter

Hos patienter med diabetes, fetma, kardiovaskulära riskfaktorer eller en störning i fettomsättningen som genomgår behandling med alitretinoin kan det vara nödvändigt med mer frekventa kontroller av serumvärden vad gäller lipider och/eller blodsocker.

Alitretinoin Orifarm innehåller sorbitol

Den additiva effekten av samtidigt administrerade läkemedel som innehåller sorbitol (eller fruktos) och födointag av sorbitol (eller fruktos) ska beaktas. Sorbitolinnehållet i läkemedel för oralt intag kan påverka biotillgängligheten hos andra läkemedel för oralt intag som administreras samtidigt.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Farmakokinetiska interaktioner

Alitretinoin metaboliseras av cytokrom P450 (CYP) 2C9, CYP2C8, CYP3A4 och genomgår isomerisering.

Samtidig medicinering som kan påverka alitretinoins farmakokinetik

Samadministrering med CYP3A4-hämmare såsom ketokonazol ökar plasmanivån av alitretinoin, varför en dosreduktion till 10 mg ska övervägas. Effekterna av andra CYP3A4-hämmare har inte studerats.

En dosreduktion till 10 mg ska övervägas när alitretinoin administreras tillsammans med potenta CYP2C9-hämmare (t.ex. flukonazol, mikonazol och oxandrolon) eller potenta CYP2C8-hämmare (t.ex. gemfibrozil).

Simvastatin påverkade inte farmakokinetiken för alitretinoin.

Inga farmakokinetiska interaktioner observerades när alitretinoin administrerades tillsammans med ciklosporin.

Alitretinoins effekt på samtidig medicinerings farmakokinetik

Alitretinoin kan öka exponeringen av CYP2C8-substrat. Av den anledningen rekommenderas inte samadministrering med amiodaron (ett CYP2C8-substrat med lång halveringstid och smalt terapeutiskt index). Iaktta försiktighet om alitretinoin samadministreras med andra läkemedel som är substrat för CYP2C8 (t.ex. paklitaxel, rosiglitazon och repaglinid).

Minskningar på < 25 % av simvastatin- och simvastatinsyraplasmanivåerna observerades vid samadministrering med alitretinoin. Effekterna på andra liknande läkemedel har inte studerats.

Alitretinoin påverkade inte farmakokinetiken för ketokonazol eller ciklosporin.

Farmakodynamiska interaktioner

Patienterna ska inte ta A-vitamin eller andra retinoider som samtidig medicinerings på grund av risken för hypervitaminos A.

Fall av idiopatisk intrakraniell hypertension (benign intrakraniell tryckökning) har rapporterats vid samtidig användning av retinoider och tetracykliner. Därför måste samtidig behandling med tetracykliner undvikas (se avsnitten 4.3 och 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Graviditet är en absolut kontraindikation för behandling med Alitretinoin Orifarm (se avsnitt 4.3). Om en graviditet inträffar trots de graviditetsförebyggande försiktighetsåtgärderna under behandlingen med Alitretinoin Orifarm eller under månaden efter avslutad behandling föreligger det en stor risk för mycket svår och allvarlig missbildning av fostret.

Alitretinoin är en retinoid, och därför en potent teratogen. Fostermissbildningar i samband med exponering för retinoider innefattar missbildningar i centrala nervsystemet (vattenskalle, missbildningar av lillhjärnan och mikrocefali), ansiktsdysmorfier, gomspalt, missbildningar av ytteröröronen (avsaknad av ytteröröron och små eller frånvarande yttre hörselkanaler), ögonmissbildningar (mikroftalmi), hjärt-kärlmissbildningar (konotrunkala missbildningar såsom Fallots tetrad, transposition av de stora kärlen och septumdefekter), missbildning av brästen och missbildningar av bisköldkörtlarna. Det föreligger även en ökad risk för missfall (se avsnitten 4.3 och 4.4).

Amning

Alitretinoin är mycket lipofil, varför övergång av alitretinoin i bröstmjölken är mycket trolig. På grund av den potentiella risken för det exponerade barnet är användning av alitretinoin kontraindicerad för ammande kvinnor.

Fertilitet

Små mängder alitretinoin (över endogena nivåer) har upptäckts i sperman från några friska försökspersoner som fick 40 mg alitretinoin och läkemedelsackumulering i sperma förväntas inte. Vid fullständig vaginal absorption skulle dessa mängder ha en försumbar effekt på den kvinnliga partners eller hennes fosters endogena plasmanivåer och verkar därför inte utgöra en risk för fostret om partnern är gravid. Baserat på icke-kliniska fynd kan den manliga fertiliteten äventyras vid behandling med Alitretinoin Orifarm (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Försämrat mörkerseende har rapporterats hos patienter som behandlas med alitretinoin och andra retinoider. Patienterna ska informeras om detta potentiella problem och uppmanas att vara försiktiga när de kör bil eller använder maskiner.

4.8 Biverkningar

Säkerheten och effektiviteten för alitretinoinpatienter med svårt kronisk handeksem som inte svarar på behandling med potenta topikala kortikosteroider har utvärderats i två randomiserade, dubbelblinda, placebokontrollerade kliniska studier (se avsnitt 5.1).

De vanligaste biverkningarna som observeras vid behandling med alitretinoin är: huvudvärk (30 mg: 23,9 %, 10 mg: 10,8 %), erytem (30 mg: 5,5 %, 10 mg: 1,7 %), illamående (30 mg: 5,1 %, 10 mg: 2,4 %), rodnad (30 mg: 5,9 %, 10 mg: 1,6 %) och laboratorieförändringar som utgörs av ökade nivåer av triglycerider (30 mg: 35,4 %, 10 mg: 17,0 %), ökat kolesterol (30 mg: 27,8 %, 10 mg: 16,7 %), sänkta halter av tyreoidestimulerande hormon (TSH, 30 mg: 8,4 %, 10 mg: 6,0 %) och minskade nivåer av fritt T4 (30 mg: 10,5 %, 10 mg: 2,9 %). Dessa reversibla biverkningar är dosberoende och kan därför lindras genom dosreduktion.

	Mycket vanliga (≥1/10)	Vanliga (≥1/100 till <1/10)	Mindre vanliga (≥1/1 000 till <1/100)	Sällsynta (≥1/10 000 till <1/1 000)	Mycket sällsynta (<1/10 000)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Blodet och lymfsystemet		Anemi, ökad järnbindningskapacitet, minskat antal monocyter, ökat antal trombocyter				
Immunsystemet						Anafylaktiska reaktioner, överkänslighet
Endokrina systemet		Minskning av TSH, minskning av fritt T4				
Psykiska störningar				Depression, försämrad depression, aggressiva tendenser, ångest, humörsvängningar	Själv mord, självmordsförsök, självmordstankar, psykotisk störning, onormalt beteende	

	Mycket vanliga (≥1/10)	Vanliga (≥1/100 till <1/10)	Mindre vanliga (≥1/1 000 till <1/100)	Sällsynta (≥1/10 000 till <1/1 000)	Mycket sällsynta (<1/10 000)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk	Yrsel		Idiopatisk intrakraniell hypertension		
Ögon		Bindhinneinflammation, torra ögon, ögonirritation	Dimsyn, grå starr			Försämrat mörkerseende
Öron och balansorgan		Tinnitus				
Blodkärl		Rodnad, högt blodtryck		Vaskulit		
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum			Näsblödning			
Magtarmkanalen		Illamående, torr mun, kräkningar	Dyspepsi			Inflammatorisk tarmsjukdom
Lever och gallvägar		Transaminasstegring ¹⁾				
Hud och subkutan vävnad		Torr hud, torra läppar, läppinflammation, eksem ¹⁾ , hudinflammation ¹⁾ , erytem, alopeci	Klåda, utslag, hudexfoliation, asteatotiskt eksem	Nagelsjukdomar, ljusöverkänslighetsreaktion, förändrad hårkvalitet		
Muskuloskeletala systemet och bindväv		Ledvärk ¹⁾ , myalgi ¹⁾	Benutväxter, (benför-tjockning), ankyloserande spondylit			
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället		Trötthet				Perifert ödem
Undersökningar	Hypertriglyceridemi, minskat antal lipoproteiner med hög densitet,	Förhöjt blodkreatinin-fosfokinas				

	Mycket vanliga (≥1/10)	Vanliga (≥1/100 till <1/10)	Mindre vanliga (≥1/1 000 till <1/100)	Sällsynta (≥1/10 000 till <1/1 000)	Mycket sällsynta (<1/10 000)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
	hyperkolesterolemi					

¹⁾ Den totala incidensen av biverkningar var inte högre än den som observerades i motsvarande placebogrupp.

Följande biverkningar har inte observerats i kliniska prövningar med alitretinoin men har observerats med andra retinoider: diabetes mellitus, färgblindhet (färgseendedefekter) och intolerans mot kontaktlinser (se avsnitt 4.4).

Förändringar i benmineraliseringen och extraosseösa förkalkningar har förknippats med systemisk retinoidbehandling. I kliniska studier av alitretinoin var degenerativa förändringar av ryggraden och ligamentförkalkningar vanliga fynd hos patienter med kroniskt handeksem före behandlingen (baslinjen), med mindre progression hos ett litet antal patienter under behandlingen. Dessa observationer var förenliga med åldersberoende degenerativa förändringar. Mätningar av bentätheten (DXA) indikerade inte någon dosberoende effekt på benmineraliseringen.

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

Alitretinoin är ett derivat av A-vitamin. Alitretinoin har administrerats i onkologiska kliniska studier vid doser på mer än 10 gånger den terapeutiska dosen som ges för kroniskt handeksem. De biverkningar som observerades var förenliga med retinoidtoxicitet och innefattade svår huvudvärk, diarré, ansiktsrodnad och hypertriglyceridemi. Dessa biverkningar var reversibla.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Övriga dermatologiska medel, ATC-kod: D11AH04

Verkningsmekanism

Retinoiders farmakologiska verkan kan förklaras genom deras effekter på cellförökning, celldifferentiering, apoptos, angiogenes, keratinisering, talgsekretion och immunmodulering. Till skillnad från andra retinoider, som är specifika agonister av antingen RAR- eller RXR-receptorer, binder alitretinoin till medlemmar av båda receptorfamiljerna. Alitretinoinns verkningsmekanism när det gäller kroniskt handeksem är okänd. Alitretinoin har uppvisat immunmodulerande och antiinflammatoriska effekter som är relevanta för hudinflammation. Alitretinoin undertrycker produktionen av kemokiner som är involverade i rekryteringen av leukocyter till hudinflammationsställen, minskar expansionen av T-lymfocyter och antigenpresenterande celler och hämmar effekten på celldifferentiering. CXCR3-ligander och CCL20-kemokiner, uttryckta i eksematösa hudlesioner,

nedregleras av alitretinoin i cytokinstimulerade keratinocyter och dermala endotelceller. Dessutom undertrycker alitretinoin expansionen av cytokinaktiverade leukocytundergrupper och antigenpresenterande celler.

Det har observerats att alitretinoin påverkar talgsekretionen hos människor minimalt.

Klinisk effekt och säkerhet

Säkerheten och effektiviteten för alitretinoin hos patienter med svårt kroniskt handeksem som inte svarar på behandling med potenta topikala kortikosteroider har utvärderats i två randomiserade, dubbelblinda, placebokontrollerade fas III-studier.

Den primära ändpunkten i dessa studier var andelen patienter som fick PGA-klassificeringen (Physician's Global Assessment) utläkta eller nästan utläkta händer vid behandlingsavslut (se tabell 1). Behandlingstiden var 12 till 24 veckor.

BAP00089-studien (BACH) genomfördes i Europa och Kanada och omfattade 1 032 patienter med svårt kroniskt handeksem som inte svarat eller svarat övergående (inledande förbättring och försämring av sjukdomen trots fortsatt behandling) på potenta topikala kortikosteroider eller som var intoleranta mot potenta topikala kortikosteroider. Alla fenotyper av kroniskt handeksem ingick, ca 30 % av patienterna hade enbart hyperkeratotiskt kroniskt handeksem, men majoriteten av patienterna hade flera fenotyper. I huvudsak alla patienter hade tecken på hudinflammation med erytem eller blåsor. Behandlingen med alitretinoin ledde till en avsevärt högre andel patienter med utläkta eller nästan utläkta händer jämfört med placebo. Svaret var dosberoende (se tabell 1).

Sekundära ändpunkter innefattade andel partiella respondenter (patienter som uppnådde åtminstone lindrig sjukdom), tid till svar (uppnådde utläkta eller nästan utläkta händer), reduktion av mTLSS (modified Total Lesion Symptom Score), patientens globala bedömning (PaGA) av sjukdomsgrad och minskad sjukdomsomfattning (se tabell 1).

Den andra studien, BAP001346 (HANDEL), genomfördes i USA och omfattade 596 patienter med svårt kroniskt handeksem som inte svarat eller svarat övergående (inledande förbättring och försämring av sjukdomen trots fortsatt behandling) på potenta topikala kortikosteroider eller som var intoleranta mot potenta topikala kortikosteroider. Försökspersonerna ansågs vara icke-respondenter om de hade svårt kroniskt handeksem efter minst två veckors behandling med en mycket potent lokal kortikosteroid under en run-in-period på 16 veckor. Alla fenotyper av kroniskt handeksem ingick.

Sekundära ändpunkter innefattade beräknad mediantid till svar (tid från början av den randomiserade studiebehandlingen till första PGA-bedömningen "utläkta" eller "nästan utläkta"), reduktion av mTLSS (modified Total Lesion Symptom Score), patientens globala bedömning (PaGA) av sjukdomsgrad och minskad sjukdomsomfattning (se tabell 1).

Tabell 1 Resultat: Primära och viktiga sekundära ändpunkter

	BAP00089 (BACH)			BAP01346 (HANDEL)	
Primär ändpunkt	10 mg	30 mg	Placebo	30 mg	Placebo
ITT-population	N = 418	N = 409	N = 205	N = 298	N = 298
PGA vid behandlingsavslut n (%)					
Totalt svar	115 (27,5 %)	195 (47,7 %)	34 (16,6 %)	118 (39,6 %)	44 (14,8 %)
Utläkta	39 (9,3 %)	90 (22,0 %)	6 (2,9 %)	58 (19,5 %)	14 (4,7 %)
Nästan utläkta	76 (18,2 %)	105 (25,7 %)	28 (13,7 %)	60 (20,1 %)	30 (10,1 %)
Jämfört med placebo ^a	P = 0,004	P <0,001	N/A	P <0,001	N/A
Sekundära ändpunkter					

PaGA vid behandlingsavslut n (%)					
Utläkta eller nästan utläkta	101 (24,2 %)	163 (39,9 %)	31 (15,1 %)	117 (39,3 %)	41 (13,8 %)
Jämfört med placebo ^a	P = 0,013	P <0,001	N/A	P <0,001	N/A
Procentuell förändring från baslinjen mTLSS vid behandlingsavslut					
Medelvärde (STD)	–50,79 (36,13)	–60,80 (38,58)	–37,30 (37,65)	–53,99 (40,16)	–29,86 (37,83)
Median	–56,25	–75,0	–38,68	–67,70	–24,40
Min–max	–100–66,7	–100–175	–100–72,7	–100–60	–100–63,6
Jämfört med placebo ^b	P <0,001	P <0,001	N/A	P <0,001	N/A
Procentuell förändring från baslinjen i sjukdoms omfattning vid behandlingsavslut					
Medelvärde (STD)	–40,01 (49,57)	–54,15 (46,89)	–31,93 (45,56)	–46,56 (53,75)	–24,20 (48,21)
Median	–50,0	–75,0	–33,33	–62,50	–18,20
Min–max	–100–200	–100–140	–100–130	–100–166,7	–100–140
Jämfört med placebo ^b	P = 0,016	P <0,001	N/A	P <0,001	N/A
Mediantid till svar för respondenter vid behandlingsavslut					
Median (dagar)	115,0	85,0	141	65,0	117,0
Jämfört med placebo ^c	P = 0,01	P <0,001	N/A	P <0,001	N/A
Partiell svarsfrekvens (utläkta, nästan utläkta eller lindrig sjukdom)					
N (%)	207 (49,5 %)	254 (62,1 %)	74 (36,1 %)	N/A	N/A

a: Från parvis kontinuitetskorrigerade chi-två-tester jämfört med placebo baserat på andelen respondenter.

b: Från ett icke-parametriskt Kruskal Wallis-test jämfört med placebo baserat på den genomsnittliga förändringen från baslinjen.

c: Från ett Log Rank-test jämfört med placebo baserat på mediantiden till svar.

Behandlingstid

En longitudinell dos–respons-analys av fas III-studier (BAP00089, BAP001346 och BAP00091 – kohort A) visade att det inte fanns något samband mellan behandlingstiden och risken för återfall när patienterna väl hade utläkta eller nästan utläkta händer. Utsättning av behandlingen rekommenderas därför för patienter vars händer läker ut eller nästan läker ut tidigare än efter 24 veckor (se avsnitt 4.2). I de pivotala kliniska studierna återfick inte 67 % av försökspersonerna som svarade på behandlingen med alitretinoin svår sjukdom inom 24 veckor efter avslutad behandling och skulle därför inte vara kandidater för återbehandling inom denna tidsperiod.

Återbehandling

I en återbehandlingsstudie (BAP00091 – kohort A) undersöktes effekten och säkerheten för en andra behandlingsomgång hos patienter som tidigare svarat på behandlingen i BAP00089-studien men som fått ett återfall. Patienterna randomiserades till samma dos som de fick vid den första behandlingen (10 eller 30 mg) eller placebo i ett förhållande på 2:1 (N = 70 alitretinoin, N = 47 placebo). Resultaten tyder på att patienter som tidigare svarat på behandling med alitretinoin kan dra nytta av återbehandling.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Alitretinoin är en förening med låg löslighet, låg permeabilitet och låg och varierande biotillgänglighet. Alitretinoin absorberas inte konsekvent från mag-tarmkanalen i fastande tillstånd. Den systemiska exponeringen förbättras avsevärt (>tvåfaldigt) när läkemedlet tas med en fettrik måltid.

In vitro-data från en mag-tarmkanal tyder på att mängden alitretinoin som är tillgänglig för absorption skiljer sig beroende på fettintaget (när läkemedlet ges med en måltid som innehåller ca 25 % fett är den tillgängliga mängden för absorption mindre än när det ges med en måltid som innehåller ca 40 % eller ca 60 % fett). Av den anledningen ska alitretinoin administreras med en huvudmåltid en gång per dag, helst vid samma tidpunkt på dagen för att maximera exponeringen.

Efter administrering av 30 mg alitretinoin en gång dagligen med en måltid som innehåller ca 40 % fett är medianens T_{max} 4 timmar, genomsnittligt C_{max} är 177 ng/ml och genomsnittlig $AUC_{(0-\infty)}$ är 405 ng*h/ml.

Topplasmakoncentrationerna (C_{max}) och exponeringen (AUC) för alitretinoin ökar med ökande enstaka doser över intervallet 5 till 150 mg. Alitretinoin's AUC-värden ökar proportionellt med dosen för dagliga doser på 10 mg till 30 mg. Alitretinoin's C_{max} kan öka mindre än proportionellt med ökande dos.

Distribution

Alitretinoin binds 99,1 % till plasmaproteiner. Distributionsvolymen för alitretinoin beräknas vara större än den extracellulära volymen (> 14 l), men mindre än den totala andelen kroppsvatten.

Metabolism

Alitretinoin metaboliseras av CYP2C9-, CYP2C8- och CYP3A4-isoenzymer och bildar 4-oxo-alitretinoin. Båda föreningarna genomgår isomerisering till tretinoin (eller isotretinoin) och deras 4-oxo-metaboliter. Efter oral administrering av alitretinoin är 4-oxo-alitretinoin den huvudsakliga observerade aktiva cirkulerande metaboliten med en AUC som står för > 70 % av AUC för modersubstansen. Alitretinoin's isomerer (tretinoin och isotretinoin) och 4-oxo-alitretinoin (4-oxo-tretinoin och 4-oxo-isotretinoin) står för mindre än < 12 % av exponeringen för modersubstansen. 4-oxo-alitretinoin glukuronideras ytterligare och elimineras i urinen.

Det finns inga konsekventa tidsberoende förändringar (varken induktion eller ackumulering) i farmakokinetiken för alitretinoin eller dess uppmätta metaboliter.

Eliminering

Alitretinoin är en endogen retinoid. Alitretinoinkoncentrationerna återgår till endogena nivåer inom två till tre dagar efter utsättning av behandlingen.

Utsöndringen av en radiomärkt dos alitretinoin var fullständig, ca 94 % av dosen var återfunnen inom 14 dagar. Radiomärkt material eliminerades främst i urin som metaboliter (63 %, med < 1 % som oförändrad modersubstans) med en mindre fraktion (ca 30 % med 1 % som oförändrad modersubstans) i avföring. Den rikligaste föreningen vid utsöndringen är glukuronid av 4-oxo-alitretinoin, som uppgår till 6,5 % av dosen i urin.

Elimineringshalveringstiden var i genomsnitt 9 timmar för alitretinoin och 10 timmar för 4-oxo-alitretinoin.

Farmakokinetik hos särskilda populationer

Farmakokinetiken för alitretinoin och dess uppmätta metaboliter hos särskilda populationer (fetma, kön, ålder och nedsatt njurfunktion) utvärderades i en studie av 32 försökspersoner med måttligt till svårt kroniskt handeksem som fick alitretinoin i 12 till 24 veckor. Dessa analyser visade följande:

Fetma

Ökad kroppsvikt eller ökat kroppsmasseindex (BMI) resulterar inte i kliniskt signifikanta förändringar av exponeringen för alitretinoin eller 4-oxo-alitretinoin.

Kön

Det finns inga kliniskt signifikanta könsrelaterade skillnader mellan alitretinoin's eller 4-oxo-alitretinoin's AUC och C_{max} .

Äldre

Farmakokinetiska data för äldre försökspersoner är begränsade ($n = 6$ över 60 år och $n = 3$ över 65 år), men det verkar inte finnas något samband mellan stigande ålder och dosnormaliserad AUC eller $C_{\max}$ för alitretinoin eller 4-oxo-alitretinoin.

En longitudinell dos-respons-modell från kliniska effektstudier visar att äldre försökspersoner ($n = 126$) har ett tidigare och mer uttalat svar på behandlingen och är mindre benägna till återfall, men är mer benägna att få förhöjda triglyceridvärden efter 12 till 16 veckors behandling.

Nedsatt njurfunktion

Farmakokinetiska data för försökspersoner med måttligt nedsatt njurfunktion är inte tillgängliga, men alitretinoinns farmakokinetik påverkas inte av lindrigt nedsatt njurfunktion, med en genomsnittlig AUC på 342 (intervall: 237–450) och 312 (195–576) $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$ hos personer med ett beräknat kreatininclearance på 60–90 ml/min ($n = 8$) eller $> 90 \text{ ml}/\text{min}$ ($n = 23$), normaliserat till en alitretinoidos på 30 mg. $C_{\max}$ och $\text{AUC}_{(0-\tau)}$ för 4-oxo-alitretinoin kan vara något högre hos försökspersoner med lindrigt nedsatt njurfunktion, men effekten är liten ($< 20 \%$).

Inga data finns tillgängliga för försökspersoner med svårt nedsatt njurfunktion ($\text{CrCl} < 30 \text{ ml}/\text{min}$) eller njursjukdom i slutstadiet.

Nedsatt leverfunktion

En farmakokinetisk studie av åtta försökspersoner med levercirros och Child-Pugh-klassifikationen A (lindrig, $n = 6$) eller B (måttlig, $n = 2$) och av åtta köns-, ålders-, längd- och viktmatchade friska försökspersoner visar att det inte finns några kliniskt relevanta skillnader mellan patienter med nedsatt leverfunktion och friska försökspersoner i $C_{\max}$ (medelvärde $\pm$ standardavvikelse [SD]: $101 \pm 40 \text{ ng}/\text{ml}$ jämfört med $144 \pm 40 \text{ ng}/\text{ml}$) eller AUC (medelvärde $\pm$ SD: $248 \pm 116 \text{ ng}/\text{ml}$ jämfört med $314 \pm 86 \text{ ng}/\text{ml}$) för alitretinoin. $C_{\max}$ (medelvärde $\pm$ SD: $30 \pm 20 \text{ ng}/\text{ml}$ jämfört med $56 \pm 25 \text{ ng}/\text{ml}$) och AUC (medelvärde $\pm$ SD: $162 \pm 82 \text{ ng}/\text{ml}$ jämfört med $219 \pm 49 \text{ ng}/\text{ml}$) för 4-oxo-alitretinoin är lägre hos patienter med nedsatt leverfunktion.

Det finns inga data tillgängliga för försökspersoner med svårt nedsatt leverfunktion och begränsade data för patienter med måttligt nedsatt leverfunktion.

Alitretinoinns kinetik har inte studerats på patienter under 18 år.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Akut toxicitet

Som med andra retinoider var alitretinoinns akuta toxicitet låg hos möss och råttor. LD₅₀ efter intraperitoneal administrering var $> 4\,000 \text{ mg}/\text{kg}$ efter 24 timmar och $1\,400 \text{ mg}/\text{kg}$ efter 10 dagar. Ungefärligt LD₅₀ efter oral administrering till råttor var $3\,000 \text{ mg}/\text{kg}$.

Kronisk toxicitet

Alitretinoin testades i långtidsstudier på upp till 9 månader på hundar och 6 månader på råttor. Tecknen på toxicitet var dosrelaterade och inträffade vid exponeringar liknande den terapeutiska exponeringen för människor baserat på AUC. Effekterna var karakteristiska för retinoider (förenliga med hypervitaminos A) och var i allmänhet spontant reversibla.

Teratogenicitet

Liksom andra retinoider har alitretinoin visat sig vara teratogent *in vitro* och *in vivo*.

Med anledning av alitretinoinns teratogena potential måste kvinnor i fertil ålder följa strikta graviditetsförebyggande åtgärder under och en månad efter alitretinoinbehandling (se avsnitt 4.3, avsnitt 4.4 och avsnitt 4.6).

Fertilitet

Alitretinoin testades i en studie av fertilitet och tidig embryoutveckling hos råttor. Inga effekter på hanars eller honors reproduktionsparametrar observerades vid den högsta dosen som testades, vilken nådde liknande plasmakoncentrationer som dem som observerats hos människor.

Som med andra retinoider observerades reversibla effekter på reproduktionsorganen hos försöksdjur av hankön i form av störd spermiebildning och associerade degenerativa lesioner på testiklarna. Säkerhetsmarginalen för hundar med avseende på toxicitetsnivån ingen effekt på reproduktionsorganen hos försöksdjur av hankön var 1–6 för en human dos på 30 mg.

Mutagenicitet

Alitretinoin har visat sig vara icke-mutagent i tester *in vitro* eller *in vivo*.

Karcinogenicitet

Alitretinoin testades i 2-åriga karcinogenicitetsstudier på råttor och möss. Dosrelaterad retinoidspecifik toxicitet sågs vid högre doser, men ingen karcinogen potential observerades.

Fototoxicitet

Alitretinoin befanns vara fototoxiskt *in vitro* och *in vivo*.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Kapselfyllning:	Sojabönsolja, raffinerad Sojabönsolja, delvis hydrerad Vegetabilisk olja, hydrerad Glycerolmonostearat Triglycerider, medellångkedjiga All-rac-alfa-tokoferol
-----------------	--

Kapselhölje:	
10 mg kapsel:	Gelatin Glycerol Sorbitol Titandioxid (E 171) Röd järnoxid (E 172) Gul järnoxid (E 172) Svart järnoxid (E 172) Vatten

30 mg kapsel:	Gelatin Glycerol Sorbitol Titandioxid (E 171) Gul järnoxid (E 172) Vatten
---------------	--

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Transparenta blister i PVC/PVDC/aluminium.

Förpackningsstorlekar:

30, 40, 60, 90 och 100 mjuka 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: 58887

30 mg: 58888

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännande: 2020-04-15

Datum förnyat godkännande: 2025-03-20

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2024-10-01