

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Neotigason 10 mg hårda kapslar
Neotigason 25 mg hårda kapslar

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En hård kapsel innehåller acitretin 10 mg respektive 25 mg.

Hjälpämne med känd effekt

Glukos 16,8 mg respektive 41 mg.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Kapsel, hård.

Kapslarnas utseende: Hårda kapslar 10 mg är vit/bruna
 Hårda kapslar 25 mg är gul/bruna

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Utbredd psoriasis av företrädesvis pustulös och erytrodermisk typ.
Invalidiserande pustulos och psoriasis på händer och fötter, erosiv oral lichen ruber, pityriasis rubra pilaris, kongenital iktyos och Mb Darier.

4.2 Dosering och administreringssätt

Neotigason 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.

Neotigason administreras en gång per dag. Doseringen av Neotigason måste anpassas individuellt, genom upptitrering från en startdos om 10 mg dagligen.

Neotigason bör tas i samband med måltid eller tillsammans med lite mjölk (se avsnitt 5.2)

Följande riktlinjer kan ges:

Vuxna

Starta behandlingen med 10 mg dagligen. Därefter ökas dosen med 5-10 mg varannan vecka. Om patienten upplever icke-tolererbara biverkningar minskas dosen till föregående dosnivå. Då rätt dosnivå är funnen ska behandlingsresultatet utvärderas efter 3 månader. Maximal dygnsdos är 75mg.

Behandlingen kan avslutas då eftersträvad effekt uppnåtts och eventuella återfall behandlas enligt ovan. Vid längre tids behandling, bör lägsta möjliga dos användas. Den kan vara lägre än 20 mg per dag och bör ej överstiga 50 mg per dag.

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.

Under tiden patienten står på Neotigason kan topikal behandling användas. Lokalt applicerade steroiders penetration genom huden kan öka under behandlingen med acitretin, varvid dosen kan reduceras. När Neotigason används i kombination med annan behandling mot aktuell sjukdom så kan dosreducering bli aktuell. Neotigason kan användas i kombination med PUVA och UVB.

Kombinationsbehandling med acitretin och biologiska läkemedel (till exempel etanercept) kan övervägas, men den kliniska erfarenheten av kombinationsbehandling är begränsad.

Neotigason bör endast ordinerar av eller i samråd med hudspecialist.

Behandlingskontroll: Innan behandling med Neotigason påbörjas måste läkare kontrollera eventuell graviditet hos kvinnliga patienter i fertil ålder och informera dessa patienter klart och i detalj om försiktighetsåtgärder, de risker som finns och eventuella konsekvenser om graviditet skulle inträffa under behandlingens gång och inom tre år efter avslutad behandling.

Leverfunktionen ska kontrolleras innan behandling sätts in, regelbundet var till varannan vecka under de första två behandlingsmånaderna och därefter var tredje månad under fortsatt behandling. Om patologiska levervärden uppträder måste dessa kontrolleras varje vecka. Om de ej normaliseras, eller fortsätter att försämrats, måste behandlingen avslutas. Fortsatt kontroll av leverfunktionen under minst 3 månader rekommenderas i sådana fall.

Hos diabetiker kan retinoider påverka glukostoleransen. Blodglukos ska därför kontrolleras oftare än vanligt i början av behandlingen med Neotigason. Inget orsakssamband har fastställts men förhöjda blodsockernivåer har rapporterats och nya fall av diabetes har diagnostiserats under behandling med Neotigason. Kolesterol och triglycerider i serum (fastevärden) måste kontrolleras, speciellt hos högriskpatienter (diabetes, obesitas, alkoholism, störd lipidmetabolism) och vid långtidsbehandling.

Hos vuxna som långtidsbehandlas bör regelbundna kontroller göras avseende eventuell störd benbildning. Hos barn måste tillväxtparametrar och benutveckling noggrant kontrolleras.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen, andra retinoider eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- **Acitretin är mycket fosterskadande och får inte användas av kvinnor som är gravida. Detsamma gäller för fertila kvinnor om inte säker antikonception används 1 månad före, under och i 3 år efter behandling (se avsnitt 4.6).**
- Amning
- Kraftigt nedsatt leverfunktion
- Gravt nedsatt 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

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

Neotigason 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":

- Behandlas för någon av 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 3 år 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 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 forskrivaren 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 användarberoende 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 tre år efter avslutad behandling.

Preventivmedel

Kvinnliga patienter måste försees 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 Neotigason 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 Neotigason 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 Neotigason inte är tillräckligt hög för att associeras med de teratogena effekterna av Neotigason.

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".

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 (ca 50 timmar).

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 iakttas 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.

Diagnostiska tester

Lever

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

Vid behandling med höga doser av acitretin har reversibel förhöjning av serum-triglycerider och kolesterolhalten setts, särskilt i högriskpatienter och vid långtidsbehandling. En risk för aterogenes relaterad till det kan inte uteslutas om dessa nivåer kvarstår. Serumnivåer av kolesterol och triglycerider (fastevärden) måste därför 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.

Syn

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. Synrubbing bör följas upp noggrant (se avsnitt 4.8).

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

Ossifikation

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, skeletal hyperostos och benförkalkning efter långvarig behandling med etretinat, liknande effekter kan förväntas med acitretin. Därför måste tillväxtparametrar och benutveckling hos barn övervakas noga.

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

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

Behandling med höga doser retinoider kan orsaka humörsvängningar såsom irritabilitet, aggressivitet och depression.

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.

Väldigt sällsynta fall av kapillärläckagesyndrom/retinoinsyrasyndrom har rapporterats efter marknadsföring runt om i världen.

Väldigt sällsynta fall av exfoliativ dermatit har rapporterats efter marknadsföring runt om i världen.

Glukosinnehåll

Neotigason innehåller glukos. Patienter med följande sällsynta tillstånd bör inte ta detta läkemedel: glukosgalaktosmalabsorption.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Samtidig administrering av metotrexat, tetracykliner eller vitamin A och andra retinoider med acitretin är kontraindicerat, se avsnitt 4.3. 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).

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.

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 är kontraindicerad för varje kvinna i fertil ålder om inte vart och ett av följande villkor är uppfyllt:

1. Patienten lider av en allvarlig störning i keratiniseringen som är resistent mot standardbehandling.
2. Kvinnan visar på en förståelse för och i följandet av läkarens anvisningar.
3. Kvinnan är kapabel att ta föreskrivna preventivmedel tillförlitligt och felfritt.
4. Det är nödvändigt att varje kvinna i fertil ålder som ska genomgå behandling med acitretin använder effektiva preventivmedel (helst två kompletterande metoder) utan avbrott i 1 månad före, under och i 3 år efter avslutad behandling med acitretin. Patienten ska instrueras att omedelbart kontakta läkare i fall av misstänkt graviditet.
5. Behandling ska inte påbörjas förrän andra eller tredje dagen i nästa normala menstruation.
6. I början av behandlingen, ska ett negativt graviditetstest (lägsta känslighet på 25 mIU/ml) erhållas i upp till tre dagar före den första dosen ges. Under behandlingen, bör graviditetstest tas med 1 månads mellanrum. Ett negativt graviditetstest, ej äldre än 3 dagar, är obligatorisk innan förskrivning. Efter avslutad behandling, bör graviditetstest tas med 1-3 månaders intervall under en period av 3 år efter att den sista dosen givits.
7. Innan behandling med acitretin inleds måste läkaren ge patienter i fertil ålder detaljerad information om försiktighetsåtgärder som bör vidtas, att det föreligger risk för mycket allvarliga missbildningar hos fostret, och möjliga konsekvenser om graviditet inträffar under behandling med acitretin eller inom 3 år efter avslutad behandling.
8. Samma effektiva och oavbrutna preventivmedelsåtgärder måste vidtas varje gång behandlingen upprepas, oavsett hur lång den mellanliggande perioden kan ha varit, och måste pågå i tre år efteråt.
9. Om graviditet skulle uppstå, trots dessa försiktighetsåtgärder, finns det en hög risk för allvarlig missbildning av fostret (t.ex. kraniofaciala defekter, hjärt- kärlsjukdomar eller CNS-missbildningar, skelett- och tymusdefekter) och förekomsten av spontanabort ökar. Denna risk gäller särskilt vid behandling med acitretin och 2 månader efter behandling. Upp till 3 år efter avbruten acitretinbehandling är risken lägre (särskilt hos kvinnor som inte har druckit alkohol) men risken kan inte helt uteslutas på grund av eventuellt bildande av etretinat.
10. Kvinnor i fertil ålder ska 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, 4.5 och 5.2).

Förstahandspreventivmedel kan vara ett kombinerat hormonellt preventivmedel eller en spiral och det rekommenderas att kondom eller pessar också används. Låg dos av produkter som endast innehåller

progesteron (minipiller) rekommenderas inte på grund av indikationer på möjlig påverkan av den preventiva effekten.

Tillgängliga uppgifter för manliga patienter som behandlats med acitretin, baserat på graden av kvinnors exponering från sperma och sädesvätska, visar en minimal, om någon, risk för teratogena effekter.

Graviditet

Acitretin är kontraindicerat för gravida kvinnor (se avsnitt 4.3).

Amning

Acitretin får inte ges till ammande kvinnor (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

Summering av säkerhetsprofilen

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.

Biverkningar som rapporterats för acitretin i kliniska prövningar eller efter marknadsföring listas nedan efter organsystem och frekvens. Frekvenserna definieras som:

Mycket vanliga ($\geq 1/10$)

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

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

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

Mycket sällsynta ($< 1/10\,000$)

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

<i>Infektioner och infestationer</i> Ingen känd frekvens	Vulvovaginit på grund av <i>Candida albicans</i>
<i>Immunsystemet</i> Ingen känd frekvens	Överkänslighetsreaktion typ I
<i>Psykiatriska tillstånd</i> Ingen känd frekvens	Humörsvängningar Psykotisk störning
<i>Centrala och perifera nervsystemet</i> Vanliga	Huvudvärk
Mindre vanliga	Yrsel
Sällsynta	Perifer neuropati
Mycket sällsynta	Godartad intrakraniell hypertension (se avsnitt 4.4)

<i>Ögon</i> Mycket vanliga	Torrhet och inflammation i slemhinnorna (t ex konjunktivit, xeroftalmi), vilket kan leda till intolerans mot kontaktlinser
Mindre vanliga	Dimsyn
Mycket sällsynta	Nattblindhet (se avsnitt 4.4), ulcerös keratit
<i>Öron och balansorgan</i> Ingen känd frekvens	Nedsatt hörsel, tinnitus
<i>Blodkärl</i> Ingen känd frekvens	Rodnad, kapillärläckage syndrom/retinoidsyrasyndrom
<i>Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum</i> Mycket vanliga	Torrhet och inflammation i slemhinnorna (t ex epistaxis och rinit)
Ingen känd frekvens	Dysfoni
<i>Magtarmkanalen</i> Mycket vanliga	Muntorrhet, törst
Vanliga	Stomatit, mag-tarmbesvär (t ex buksmärta, diarré, illamående, kräkningar)
Mindre vanliga	Gingivit
Ingen känd frekvens	Dysgeusi, rektal blödning
<i>Lever och gallvägar</i> Mindre vanliga	Hepatit
Mycket sällsynta	Gulsot
<i>Hud och subkutan vävnad</i> Mycket vanliga	Keilit, klåda, håravfall, hudexfoliation (över hela kroppen, 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, exfoliativ dermatit
<i>Muskuloskeletala systemet och bindväv</i> Vanliga	Artralgi, myalgi
Mycket sällsynta	Skelettsmärta, exostosis (underhållsbehandling kan resultera i progression av befintlig spinal hyperostos, i uppkomsten av nya hyperostotiska lesioner och i extraskeletal förkalkning, vilket har observerats vid långvarig systemisk behandling med retinoider) (se avsnitt 4.4)

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället Vanliga	Perifera ödem
Undersökningar Mycket vanliga	Onormalt leverfunktionstest (övergående, vanligtvis reversibel förhöjning av transaminaser och alkaliska fosfataser) (se avsnitt 4.4) Onormala lipidnivåer (se avsnitt 4.4).

Pediatrisk 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.

Andra särskilda patientgrupper

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 (se detaljer nedan).

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdosering

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, dåsighet, irritabilitet och klåda. Särskild behandling är onödig på grund av låg akut giftighet hos preparatet.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Behandling av svår psoriasis och utbredda keratiniseringsrubbningar - retinoider. ATC-kod: D05BB02

Acitretin är en aromatisk analog till tretinoin och tillhör därmed gruppen retinoider. Acitretin är huvudmetabolit till etretinat. Acitretin har en normaliserande inverkan på keratiniseringsprocess, celledifferentiering 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 dubblas 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 (intervall 36-95 %).

Distribution

Bindningen till plasmaprotein är 99 %. Distributionsvolymen uppskattas till 9 l/kg.

Metabolism

Acitretin metaboliseras via isomerisation till huvudmetaboliten 13-cis-isomeren av acitretin, betaoxidation av sidokedjorna och glukuronidation.

Bildning av etretinat

Kliniska data har visat att vid samtidigt intag av acitretin och alkohol bildas etretinat. Eftersom etretinat är mycket teratogent och har en längre halveringstid (cirka 120 dagar) än acitretin ska preventivmedel användas 3 år efter avslutad behandling med acitretin (se avsnitt 4.4, 4.5 och 4.6).

Elimination

Clearance är omkring 140 ml/min och halveringstiden är ca 50 (33-96) timmar efter upprepad administrering. Acitretin elimineras i urin (53 %) och feces (40 %). Dessutom utsöndras acitretin till viss del i galla.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Det finns inga prekliniska data av relevans för säkerhetsbedömningen utöver vad som redan beaktats i produktresumén.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Fyllnadsmedel i kapseln: Mikrokristallin cellulosa, flytande spraytorkad glukos, gelatin, natriumaskorbat.

Kapselhöljet: Gelatin, titandioxid (E 171), svart, gul och röd järnoxid (E 172).

Märkningsbläck: Shellack, propylenglykol, ammoniumhydroxid, svart järnoxid (E 172).

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25°C.

Förvaras i originalförpackningen (fuktkänsligt).

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Tryckförpackning med 100 hårda kapslar.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Actavis Group PTC ehf.

Dalshraun 1
IS-220 Hafnarfjordur
Island

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Hårda kapslar 10 mg:12742

Hårda kapslar 25 mg: 12743

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

1995-06-18/2008-07-30

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2024-09-19