▼Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Acitretin Orifarm 10 mg kapsler, harde
Acitretin Orifarm 25 mg kapsler, harde

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver kapsel inneholder 10 mg eller 25 mg acitretin.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Kapsel, hard.

10 mg: Brun, ugjennomsiktig/hvit ugjennomsiktig kapsel, med "U68" markert i hvitt på kapselen. Kapselen er fylt med gult granulært pulver, og kapselens størrelse er ca. 14,3 x 5,3 mm.

25 mg: Brun, ugjennomsiktig/gul ugjennomsiktig kapsel, med "U69" markert i hvitt på kapselen. Kapselen er fylt med gult granulært pulver, og kapselens størrelse er ca. 19,4 x 6,9 mm.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Acitretin Orifarm er indisert for:
- Alvorlig psoriasis, hovedsakelig av pustuløs og erytrodermisk type.
- Invalidiserende pustuløs psoriasis på hender og føtter.
- Invalidiserende Dariers sykdom hos voksne.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Acitretin Orifarm skal kun foreskrives av leger som har erfaring med bruk av systemiske retinoider og som kjenner til den teratogene risikoen assosiert med acitretinbehandling (se pkt. 4.6).

Dosering
Dosen er basert på sykdommens kliniske utseende og toleransen av legemidlet. Behandlende lege skal bestemme dosen individuelt for hver pasient. Følgende informasjon kan brukes som en retningslinje.

Voksne
Anbefalt startdose er 10, 25 eller 30 mg acitretin i 2 eller 4 uker. Etter denne innledende fasen kan det være nødvendig i noen tilfelle å øke dosen til maksimalt 75 mg acitretin per dag. Denne maksimaldosen bør ikke overskrides.

For pasienter med Dariers sykdom kan en startdose på 10 mg være passende.
Dosen bør økes med forsiktighet, da isomorfe reaksjoner kan oppstå.

Vedlikeholdsdosen må tilpasses etter terapeutisk resultat og toleranse. Vanligvis oppnås optimalt terapeutisk resultat for psoriasis med en daglig dose på 30 mg acitretin i ytterligere 6-8 uker. Ved behandling av

keratinisering burde vedlikeholdsdosen være så lav som mulig (hvis mulig under 10 mg acitretin daglig). Den bør ikke overstige 30 mg acitretin per dag.

Behandling kan vanligvis avsluttes hos pasienter med psoriasis hvor lesjonene har tilstrekkelig bedring. Langvarig behandling er ikke anbefalt hos pasienter med psoriasis. Tilbakefall behandles på samme måte.

Hos pasienter med alvorlig Dariers sykdom kan behandling i mer enn 3 måneder være nødvendig. Den laveste effektive dosen, uten å overskride 50 mg daglig, burde gis.

Pediatrisk populasjon
Behandling av barn bør vurderes nøye og kun velges når annen behandling ikke har hatt effekt eller har vært uhensiktsmessig. Daglig dose er ca. 0,5 mg/kg kroppsvekt. Høyere dose på opptil 1 mg/kg kan i noen tilfeller være nødvendig i en begrenset periode. Den Maksimal daglig dose skal ikke overskride 35 mg. Vedlikeholdsdosen må holdes så lavt som mulig. Langvarig behandling hos barn er ikke anbefalt.

Eldre
Doseringsanbefalinger er samme som hos voksne.

Kombinasjonsbehandling
I kombinasjon med annen type behandling kan det være mulig, avhengig av pasientens individuelle respons, å redusere acitretindosen.
Andre typer dermatologisk behandling, spesielt ved keratolytisk behandling, burde normalt stoppes før administrering av acitretin. Bruk av lokale kortikosteroider, ditranol, PUVA, UVB eller mykgjørende salve kan derimot fortsettes hvis nødvendig.

Samtig behandling med topikale legemidler, inklusive hudpleieprodukter, skal vurderes av lege.

Administrasjonsmåte
Acitretin Orifarm administreres oralt.
Acitretin Orifarm kapsler burde svelges hele med et måltid eller glass melk (Se pkt. 5.2.).

4.3 Kontraindikasjoner

Acitretin er svært teratogent og må ikke brukes av gravide kvinner. Det samme gjelder fertile kvinner med mindre streng prevensjon praktiseres 4 uker før, under og i 3 år etter behandling (se pkt. 4.4 og 4.6).

- Overfølsomhet overfor virkestoffet, andre retinoider, eller overfor noen av hjelpstoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Graviditet og amming (se pkt. 4.4 og 4.6).
- Nedsatt lever- eller nyrefunksjon.
- Kronisk unormal hyperlipidemi.
- Siden både acitretin og tetracykliner kan forårsake økt intrakranielt trykk, er kombinasjonen kontraindisert (se pkt. 4.5).
- En økt risiko for hepatitt har vært rapportert som følge av samtidig bruk av metotreksat og etretinat. Kombinasjonen av metotreksat og acitretin er derfor kontraindisert (se pkt. 4.5).
- Samtidig administrasjon av acitretin og vitamin A eller andre retinoider er kontraindisert på grunn av risikoen for hypervitaminose A (se pkt. 4.5).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Teratogene effekter
Acitretin Orifarm er et kraftig humant teratogent middel som induserer høy hyppighet av alvorlige og livstruende fosterskader
Acitretin Orifarm er strengt kontraindisert hos:

- Gravide kvinner
- Fertile kvinner med mindre alle betingelser i det graviditetsforebyggende programmet er oppfylt

Graviditetsforebyggende program
Dette legemidlet er TERATOGENT
Acitretin er kontraindisert hos fertile kvinner med mindre alle følgende betingelser i det graviditets-forebyggende programmet er oppfylt:

- Hun har alvorlig psoriasis, hovedsakelig av pustuløs og erytrodermisk type eller invalidiserende pustuløs psoriasis på hender og føtter eller invalidiserende Dariers sykdom (se pkt. 4.1 „Indikasjoner").
- Potensialet for graviditet må vurderes hos alle kvinnelige pasienter.
- Hun forstår den teratogene risiko.
- Hun forstår behovet for den strenge månedlige oppfølgingen.
- Hun forstår og godtar behovet for effektiv prevensjon, uten avbrytelse, 1 måned før oppstart av behandlingen, under hele varigheten av behandlingen og i 3 år etter avsluttet behandling. Minst én svært effektiv prevensjonsmetode (dvs. en bruker-uavhengig type) eller to komplementære bruker-avhengige prevensjonsmetoder bør anvendes.
- Individuelle omstendigheter bør vurderes i hvert enkelt tilfelle ved valg av prevensjonsmetode, og pasienten skal involveres i diskusjonene for å sørge for hennes engasjement og etterlevelse av de valgte tiltakene.
- Selv om hun har amenoré, må hun følge alle anvisninger om effektiv prevensjon.
- Hun er informert og forstår potensielle følger av å bli gravid og behovet for umiddelbar konsultasjon dersom det er risiko for graviditet eller hvis hun kan være gravid.
- Hun forstår behovet og godtar å gjennomgå regelmessig graviditetstesting før, ideelt månedlig under behandlingen og periodisk med 1 til 3 måneders mellomrom i en periode på 3 år etter avsluttet behandling.
- Hun har bekreftet at hun har forstått farene og nødvendige forsiktighetsregler forbundet med bruk av acitretin.

Disse betingelsene gjelder også for kvinner som for øyeblikket ikke er seksuelt aktive med mindre forskriveren vurderer at det er overbevisende grunner til å angi at det ikke er noen risiko for graviditet.

Forskriveren må sikre at:

- Pasienten etterlever betingelsene for forebygging av graviditet som listet ovenfor og bekrefter at hun har et adekvat forståelsesnivå.
- Pasienten har godtatt de ovennevnte betingelsene.
- Pasienten forstår at hun må bruke en svært effektiv prevensjonsmetode (dvs. en bruker-uavhengig type) konsekvent og korrekt eller to komplementære bruker-avhengige prevensjonsmetoder i minst 1 måned før oppstart av behandlingen og fortsette å bruke effektiv prevensjon under hele behandlingsperioden og i minst 3 år etter avsluttet behandling.
- Negative prøvesvar på graviditetstester er oppnådd før, under og periodisk med 1 til 3 måneders mellomrom i en periode på 3 år etter avsluttet behandling. Datoer og resultater av graviditetstester bør dokumenteres.

Dersom graviditet forekommer hos en kvinne som er behandlet med acitretin, må behandlingen avsluttes, og pasienten bør henvises til en lege som er spesialisert eller har erfaring med fosterskader av medikamenter for vurdering og rådgiving.
Dersom graviditeten forekommer etter avsluttet behandling, er det er gjenværende risiko for alvorlig misdannelse av fosteret. Denne risikoen vedvarer inntil legemidlet er fullstendig eliminert, og det er 3 år etter avsluttet behandling.

Prevensjon
Kvinnelige pasienter må få omfattende informasjon om forebygging av graviditet og bør henvises til prevensjonsrådgiving dersom de ikke bruker effektiv prevensjon. Dersom forskrivende lege ikke er i stand til å gi slik informasjon, bør pasienten henvises til relevant helsepersonell.

Minimumskrav er at fertile kvinnelige pasienter må bruke minst én svært effektiv prevensjonsmetode (dvs. en bruker-uavhengig type) eller to komplementære bruker-avhengige prevensjonsmetoder. Prevensjon må anvendes i minst 1 måned før oppstart av behandlingen, under hele behandlingsperioden og i minst 3 år etter avsluttet behandling med acitretin, også hos pasienter med amenoré.

Individuelle omstendigheter bør vurderes i hvert enkelt tilfelle ved valg av prevensjonsmetode, og pasienten skal involveres i diskusjonene for å sørge for hennes engasjement og etterlevelse av de valgte tiltakene.

Graviditetstesting
I henhold til lokal praksis anbefales graviditetstester med minimumsensitivitet på 25 mUI/ml under medisinsk tilsyn som følger.

Før oppstart av behandling
Minst én måned etter at pasienten har begynt å bruke prevensjon, og kort (helst noen dager) før første forskrivning, bør pasienten gjennomgå en graviditetstest under medisinsk tilsyn. Denne testen skal sikre at pasienten ikke er gravid når hun starter opp behandlingen med acitretin.

Oppfølgingsbesøk
Oppfølgingsbesøk bør gjennomføres med regelmessige mellomrom, helst hver måned. Behovet for gjentatte graviditetstester under medisinsk tilsyn hver måned bør avgjøres i henhold til lokal praksis, inkludert vurdering av pasientens seksuelle aktivitet, nylig menstruasjonshistorikk (unormale menstruasjoner, uteblitte blødninger eller amenoré) samt prevensjonsmetode. Hvis indisert bør oppfølgende graviditetstester utføres på dagen for forskrivning av legemidlet eller i løpet av de siste 3 dagene før besøk hos forskrivende lege.

Behandlingsslutt
Kvinner bør gjennomgå graviditetstesting periodisk med 1 til 3 måneders mellomrom i en periode på 3 år etter avsluttet behandling.

Forskrivning og utleveringsbegrensninger
For fertile kvinner bør mengden forskrevet på resepten av Acitretin Orifarm være begrenset til 30 dager for å sikre regelmessig oppfølging, inkludert graviditetstesting og overvåking. Ideelt bør graviditetstesting, reseptutskrivning og utlevering av Acitretin Orifarm skje samme dag.
Denne månedlige oppfølgingen gjør det mulig å sikre at regelmessing graviditetstesting og overvåking blir gjennomført og at pasienten ikke er gravid før pasienten mottar neste syklus med behandling.

Mannlige pasienter
Tilgjengelige data antyder at nivået av maternal eksponering fra sæden fra pasienten som får Acitretin Orifarm ikke er av tilstrekkelig størrelsesorden til å bli forbundet med de teratogene effektene av Acitretin Orifarm. Mannlige pasienter bør minnes på at de ikke må dele legemidlet med noen, spesielt ikke med kvinner.

Ytterligere forsiktighetsregler
Pasientene må opplyses om at de aldri må gi dette legemidlet til andre personer og at eventuelle kapsler som ikke er anvendt skal returneres til apotek etter avsluttet behandling.
Pasientene bør ikke gi blod under behandlingen og i 3 år etter seponering av acitretin på grunn av den mulige risikoen for fosteret hos en gravid transfusjonsmottager.

Opplæringsmateriell
For å hjelpe forskrivere, apotek og pasienter til å unngå føtal eksponering for acitretin, vil innehaver av markedsføringstillatelsen gi ut opplæringsmateriell for å forsterke advarslene om teratogenisiteten til acitretin, for å gi råd om prevensjon før oppstart av behandlingen og for å gi veiledning om behovet for graviditetstesting.

Fullstendig pasientinformasjon om den teratogene risikoen og de strenge tiltakene for å unngå graviditet slik de er angitt i det graviditetsforebyggende programmet, skal gis av legen til alle pasienter, både kvinner og menn.

Alkohol
Kliniske data har vist at etretinat kan dannes ved samtidig inntak av acitretin og alkohol. Etretinat er svært teratogent og har en lengre halveringstid (omtrent 120 dager) enn acitretin. Kvinner i fertil alder skal derfor ikke innta alkohol (i drikke, mat eller medisiner) mens de behandles med acitretin og i 2 måneder etter at acitretinbehandlingen er avsluttet. Prevensjon og graviditetstester må også tas i 3 år etter avsluttet acitretinbehandling (se pkt. 4.6 og 5.2).

På grunn av risikoen for føtal misdannelser skal legemidlet ikke leveres videre til andre personer. Ikke anvendt legemiddel eller som har gått ut på dato bør leveres til et apotek for destruksjon.

Blodgivning
Fertile kvinner må ikke få blod fra pasienter som behandles med acitretin. Pasienter som behandles med acitretin skal derfor ikke gi blod i løpet av behandlingen og i en periode på 3 år etter at acitretinbehandlingen er avsluttet.

Leverfunksjon
Leverfunksjon bør sjekkes før oppstart av behandling med acitretin, hver 1-2 uker i de første 2 måneder etter oppstart og deretter hver 3 måned under behandling. Dersom unormale resultater oppnås, burde ukentlige undersøkelser foretas. Dersom leverfunksjonen ikke går tilbake til normal eller forverres ytterligere, burde acitreninbehandlingen seponeres. I disse tilfeller er det anbefalt å fortsette monitorering av leverfunksjon i minimum 3 måneder (se pkt. 4.8).

Kolesterol/triglyserider
Serumkolesterol og serumtriglyserider (verdier ved faste) må overvåkes før behandlingsstart, en måned etter behandlingsstart og deretter hver tredje måned under behandlingen. Acitretinbehandling skal seponeres i tilfeller med ukontrollert nivå av hypertriglyseridemi eller dersom det oppstår symptomer på pankreatitt.

Høyrisikopasienter
Pasienter som behandles med acitretin med diabetes, alkoholisme, fedme, kardiovaskulære risikofaktorer eller forstyrrelser i lipidmetabolismen må hyppigere kontrollere serumlipider og/eller blodsukkeret og andre kardiovaskulære risikoindikatorer f.eks. blodtrykk.
Retinoider, inkludert acitretin, kan enten forbedre eller forverre glukosetoleransen hos diabetikere. Blodsukkernivået må derfor kontrolleres oftere enn vanlig i den tidlige fasen av behandlingen.
For alle høyrisikopasienter der kardiovaskulære risikoindikatorer ikke går tilbake til det normale, eller forverres ytterligere, bør dosereduksjon eller seponering av acitretin vurderes.

Skjelettforandringer hos voksne og barn
Voksne, og spesielt eldre, som får langtidsbehandling, bør regelmessig undersøkes med tanke på mulige forstyrrelser i ossifikasjon (se pkt. 4.8). Dersom ossifikasjonsforstyrrelser oppstår, bør nytte-/risikoforholdet ved fortsatt terapi diskuteres med pasienten og vurderes nøye.
Enkelte tilfeller av skjelettforandringer har vært sett hos barn, inklusive for tidlig epifyselukking, skjeletthyperostose, og ekstraossøs forkalkning etter langtidsbehandling med etretinat. Disse effektene kan forventes med dens aktive metabolitt acitretin. Behandling med acitretin hos barn er derfor ikke anbefalt, med mindre legen mener at fordelen oppveier risikoen og all annen behandling ikke har virket. Dersom, i unntakstilstander, den type behandling blir gjennomført bør barnet jevnlig overvåkes for abnormiteter i muskel- og skjelettutvikling og vekst. Alle symptomer for mulige forandringer i beinsubstansen (nedsatt bevegelse, beinsmerter) bør nøye undersøkes. Så snart den medisinske tilstand tillater det, bør bruk av acitretin avbrytes.

Benign intrakraniell hypertensjon
Benign intrakraniell hypertensjon har vært rapportert i sjeldne tilfeller. Pasienter med alvorlig hodepine, kvalme, oppkast og synsforstyrrelser bør avbryte acitretinbehandlingen umiddelbart og henvises til nevrologisk vurdering og behandling (se pkt. 4.8).

UV-lys

Effektene av UV-lys øker ved retinoidbehandling. Pasienter bør derfor unngå overdreven eksponering for sollys og bruk av solarium uten tilsyn. Når det er nødvendig bør det brukes et solbeskyttende produkt med en beskyttelsesfaktor på minst 15.

Psykiatriske lidelser
Depresjon, forverret depresjon, angst og stemningsforandringer er rapportert hos pasienter som er behandlet med systemiske retinoider, inkludert acitretin. Spesiell forsiktighet må utvises hos pasienter med tidligere depresjon. Pasienter bør undersøkes for tegn på depresjon og henvises til egnet behandling om nødvendig. Oppmerksomhet fra familie og venner kan være nyttig for å oppdage forverring av mental helse.

Nedsatt nattesyn
Nedsatt nattesyn har blitt rapportert ved acitretinbehandling. Pasienter bør informeres om dette potensielle problemet og advares om å være forsiktige ved bilkjøring eller bruk av annet kjøretøy om natten. Synsproblemer bør overvåkes nøye (se pkt. 4.7 og 4.8).

Kontaktlinser
Bruk av kontaktlinser kan bli umulig grunnet tørrhet i øynene. Pasienter som bruker kontaktlinser burde fravelges fra behandling eller bruke briller under behandlingsperioden.

Andre advarsler
Det bør understrekes at ikke alle konsekvenser ved langtidsbehandling med acitretin er kjent på nåværende tidspunkt.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Systemisk behandling med retinoider kan lede til økt intrakranielt trykk. Siden tetracykliner også kan forårsake denne type øking av trykk, må pasienter ikke behandles samtidig med acitretin og tetracykliner.

En økt risiko for hepatitt har blitt rapportert ved samtidig bruk av etretinat og metotreksat. På bakgrunn av dette burde samtidig bruk av metotreksat og acitretin (metabolitt av etretinat) unngås.

Dersom acitretin gis samtidig med fenytoin, må man være oppmerksom på at acitretin delvis reduserer proteinbindingen for fenytoin. Den kliniske betydningen av dette er fortsatt ikke kjent.

Prevensjonseffekten av lavdose progesteronpreparater (minipillen) kan bli redusert ved samtidig bruk av acitretin. Minipillen må derfor ikke brukes som prevensjon i forbindelse med acitretinbehandling. Interaksjoner med kombinasjons østrogen/progesteron p-piller har ikke blitt observert (se pkt. 4.6).

I en studie hos friske frivillige ga samtidig inntak av en enkelt dose acitretin sammen med etanol dannelse av etretinat, som er svært teratogent. Mekanismen bak denne metabolske prosessen er ikke definert, så det er uvisst om andre interaktive substanser også deltar. Det er også påvist dannelse av etretinat hos pasienter behandlet med acitretin alene. Kvinner i fertil alder må derfor ikke innta alkohol (i drikke, mat eller medisiner) mens de behandles med acitretin og i 2 måneder etter at acitretinbehandlingen er avsluttet (se pkt. 4.4 og 5.2).

Pasienter frarådes å ta vitamin A og andre retinoider samtidig på grunn av risiko for hypervitaminosis A.

Ytterligere interaksjoner mellom acitretin og andre substanser (f.eks. digoksin, cimetidin) har hittil ikke vært observert.

Undersøkelser av effekten av acitretin på proteinbindingen for antikoagulantia av kumarintypen (warfarin) viste ingen interaksjon.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Acitretin er svært teratogent. Bruken er kontraindisert hos kvinner som kan bli gravide under behandling eller i løpet av 3 år etter avsluttet behandling. Risikoen for å få et barn med misdannelser er eksepsjonelt høy dersom acitretin tas før eller under svangerskapet, uavhengig av behandlingstid og dose.

Acitretin, i likhet med vitamin A og andre retinoider, kan forårsake misdannelser i avkom hos forskjellige dyrearter, selv ved doseringsnivåer anbefalt for mennesker.
Acitretin er absolutt kontraindisert under graviditet og kvinner i fertil alder må ikke bli behandlet med acitretin, hvis graviditet ikke kan utelukkes, da acitretin er teratogen i dyr ved doseringsnivåer for mennesker (se pkt. 4.3).

Ved behandling av kvinnelige pasienter i fertil alder med meget alvorlig eller invalidiserende sykdomsbilde, kan behandlende lege vurdere å foreskrive acitretin, dersom ingen andre typer behandlinger er tilgjengelig. Acitretin bør kun foreskrives av leger, som har erfaring i behandling av systemiske retinoider, helst dermatologer, og som er klar over den teratogene risikoen tilknyttet acitretin ved bruk under graviditet.

Alkohol øker transformasjon av acitretin til etretinat. Formasjonen, *in vivo*, av etrinat fra acitretin med samtidig inntak av alkohol, kan ikke utelukkes. Etretinat er også teratogen. Kvinner i fertil alder må ikke innta etanol under behandling med acitretin, da etretinat kan lagres i fettvev og har en lengre halveringstid (ca. 120 dager) enn acitretin. I tillegg burde kvinner i fertil alder fortsette å bruke prevensjon i 3 år etter avsluttet behandling.

Graviditet
Acitretin er kontraindisert hos gravide kvinner (se pkt. 4.3)

Amming
Acitretin er lipofilt og skilles ut i morsmelk hos mennesker. Pasienter må ikke amme under behandling med acitretin (se pkt. 4.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Acitretin har moderat innflytelse på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.
Nedsatt nattesyn har blitt rapportert ved acitretinbehandling (se pkt. 4.8). Pasienter bør informeres om dette potensielle problemet og advares om å være forsiktige ved bilkjøring eller bruk av annet kjøretøy om natten.

4.8 Bivirkninger

Bivirkninger ses hos de fleste pasienter som får acitretin. Disse forsvinner imidlertid vanligvis når doseringen reduseres eller legemidlet seponeres. Psoriasissymptomene kan iblant forverres ved oppstart av behandling med acitretin.

De hyppigste observerte bivirkningene er symptomer på hypervitaminose A, f.eks. tørre lepper, som kan lindres ved å påføre en fet salve.

De rapporterte bivirkninger for acitretin er listet under etter organklassesystem og etter hyppighet. Hyppighetene er definert som:

Svært vanlige (≥1/10)
Vanlige (≥1/100 til <1/10)
Mindre vanlige (≥1/1000 til <1/100)
Sjeldne (≥1/10 000 til <1/1000)
Svært sjeldne (<1/10 000)
Ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data)

Infeksiøse og parasittære sykdommer Frekvens ikke kjent	Vulvovaginitt forårsaket av *candida albicans*

Forstyrrelser i immunsystemet Frekvens ikke kjent	 Overfølsomhetsreaksjon type I
Nevrologiske sykdommer Vanlige Mindre vanlige Sjeldne Svært sjeldne	 Hodepine Svimmelhet Perifer nevropati Benign intrakraniell hypertensjon (se pkt. 4.4)
Øyesykdommer Svært vanlige Mindre vanlige Svært sjeldne	 Tørre og betente slimhinner (f.eks. konjunktivitt, kreatitt, xeroftalmi), som kan føre til intoleranse overfor kontaktlinser Tåkesyn Nattblindhet (se pkt. 4.4), ulcerøs keratitt
Sykdommer i øre og labyrint Frekvens ikke kjent	 Redusert hørsel, tinnitus
Karsykdommer Frekvens ikke kjent	 Rødme, kapillærlekkasjesyndrom/retinoic acid syndrom
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum Svært vanlige Frekvens ikke kjent	 Tørre og betente slimhinner (f.eks. epistakse og rhinitt) Dysfoni
Gastrointestinale sykdommer Svært vanlige Vanlige Mindre vanlige Frekvens ikke kjent	 Munntørrhet, tørste Stomatitt, gastrointestinale lidelser (f.eks. abdominalsmerte, diaré, kvalme, oppkast) Gingivitt Smaksforstyrrelser, rektal blødning
Sykdommer i lever og galleveier Mindre vanlige Svært sjeldne	 Hepatitt Gulsott
Hud- og underhudssykdommer Svært vanlige Vanlige Mindre vanlige Frekvens ikke kjent	 Tørre lepper, cheilitt (som kan føre til ragade), tørr hud, kløe, alopesi, eksfoliasjon (spesielt i hender og fotsåler) Skjørhet i huden, fet hud, dermatitt, unormal hårstruktur, sprø negler, paronyki, erytem Ragade, bulløs dermatitt, fotosensitivitetsreaksjon Pyogent granulom, madarosis, angioødem, utricaria, tynnere hud, eksfoliativ dermatitt
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	

Vanlige Svært sjeldne	Artralgi, myalgi Eksostose, bensmerter, vedlikeholdsbehandling kan gi progresjon av eksisterende spinal hyperostose, nye tilfeller av hyperostotiske lesjoner og forkalkning utenfor skjelettet, som har vært observert ved langtids systemisk behandling med retinoider (se pkt. 4.4)
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet Vanlige	 Perifert ødem
Undersøkelser Svært vanlige	Forhøyet serum kolesterol, forhøyet serum triglyserider, unormale leverfunksjonsverdier (inklusiv transaminaser og alkalisk fosfatase, forandringene er som regel forbigående og reversible) (se pkt. 4.4) Hyperlipidemi Under behandling med høye doser acitricin har det forekommet reversibel økning av triglyserider og kolesterol i serum, spesielt hos høyrisikopasienter (pasienter med forstyrrelser i lipidmetabolismen, diabetes mellitus, overvekt, alkoholisme) (se pkt. 4.4). En assosiert risiko for aterogenese kan ikke utelukkes dersom disse forholdene vedvarer.

Pediatrisk populasjon
Det har vært sporadiske rapporter på skjelettforandringer hos barn, inklusive for tidlig epifyselukking, skjeletthyperostose og ekstraossøs forkalkning etter langtidsbehandling med etretinat. Disse effektene kan forventes med acitretin. Vekstparametre og skjelettutvikling må overvåkes nøye hos barn.

Diabetiker
Retinoider kan forbedre eller forverre glukosetoleransen (se pkt. 4.4).

Melding av mistenkte bivirkninger
Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema son finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Ved tilfeller av akutt overdosering må Acitretin Orifarm seponeres umiddelbart. Spesifikk behandling er ikke nødvendig på grunn av den lave akutte toksisiteten for legemidlet. Symptomer på overdosering er de som sees ved akutt hypervitaminose A, dvs. hodepine, vertigo, kvalme og oppkast, døsighet, irritabilitet og kløe.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antipsoriasismiddel til systemisk bruk.

ATC-kode: D05B B02

Acitretin, virkestoffet i Acitretin Orifarm, er en syntetisk aromatisk analog av retinolsyre og hovedmetabolitten av etretinat, som har blitt brukt med suksess i mange år til behandling av psoriasis og andre keratiniseringslidelser.

Acitretin har en normaliserende virkning på keratiniseringsprosessen, celledifferensiering og celleproliferasjon i huden.
Effekten av Acitretin Orifarm er rent symptomatisk, og virkningsmekanismen er i stor grad ukjent.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon
Acitretin når maksimal plasmakonsentrasjon 1-4 timer etter inntak av legemidlet. Når acitretin administreres sammen med mat eller melk dobles den maksimale plasmakonsentrasjonen (C_{max}) og eksponeringen (AUC) for acitretin i motsetning til ved faste, mens tiden det tar å oppnå maksimal plasmakonsentrasjon (t_{max}) er den samme. Biotilgjengelighet ved oral administering av acitretin øker ved inntak av mat. Omtrent 60 % av dosen absorberes, men det forekommer store interindividuelle variasjoner (36-95 %).

Distribusjon
Acitretin er svært lipofilt og penetrerer enkelt kroppsvev. Proteinbinding for acitretin overskrider 99 %. I dyrestudier passerte acitretin morkaken i tilstrekkelige mengder til å produsere fostermisdannelser. På grunn av acitretin sin lipofile natur kan man anta at acitretin utskilles i morsmelk i betydelige mengder.

Biotransformasjon
Acitretin metaboliseres ved isomerisering til dets 13-cis isomer (cis acitretin). Sidekjeden glukoronideres og degraderes.

Eliminasjon
Studier med gjentatt dosering hos pasienter i alderen 21–70 år viste en halveringstid på ca. 50 timer for acitretin og 60 for dets hovedmetabolitt i plasma, cis acitretin, som også er teratogen. Basert på den lengste halveringstiden observert hos disse pasientene for acitretin (96 timer) og cis acitretin (123 timer), ved antagelse om lineær kinetikk, kan man forutse at mer enn 99 % av legemiddelet er eliminert innen 36 dager etter opphør av langvarig behandling. Plasmakonsentrasjonene for acitretin og cis acitretin falt dessuten under sensitivitetsgrensen for analysen (< 6 ng/ml) innen 36 dager etter opphør av behandling. Acitretin utskilles fullstendig i form av sine metabolitter, ca. lik andel via nyrene og gallen.
Kliniske data har vist at etretinat kan dannes ved samtidig inntak av acitretin og etanol. Etretinat er svært teratogent og har en lengre halveringstid (omtrent 120 dager) enn acitretin (se pkt. 4.4, 4.5 og 4.6).

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Acitretin har vist teratogen effekt i dyrestudier, selv i lave doser. Ingen karsinogene, mutagene eller hepatotoksiske effekter er vist i dyrestudier.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Kapselindhold:	Maltodekstrin, mikrokrystalinsk cellulose, natriumaskorbat, dinatriumedetat, poloksamer.
Kapselskall:	Gelatin, titandioksid (E 171), rødt jernoksid (E 172), gult jernoksid (E 172); svart jernoksid (E 172).
Blekk:	Skjellakk, titandioksid (E 171), propylenglykol.

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Al-Al (PA/Al/PVC) blisterpakninger.
Esker.

Pakningsstørrelser:
10 mg: 50 og 100 harde kapsler
25 mg: 30, 50 og 100 harde kapsler

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Orifarm Generics A/S
Energivej 15
DK-5260 Odense S
Danmark
info@orifarm.com

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

10 mg: 15-10784
25 mg: 15-10785

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 31. august 2017
Dato for siste fornyelse: 28. juli 2022

10. OPPDATERINGSDATO

18.08.2022