PREPARATOMTALE

▼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

Neotigason 10 mg kapsler, harde
Neotigason 25 mg kapsler, harde

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Acitretin 10 mg og 25 mg

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Kapsel, hard

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Alvorlig psoriasis som pga. utbredelse og lokalisasjon er invalidiserende, psoriasis erythrodermia og pustuløs psoriasis. Forsøksvis ved hyperkeratosis palmoplantaris, ichtyosis, Dariers sykdom, lichen ruber planus i hud og/eller slimhinner, pityriasis rubra pilaris og andre alvorlige dys- og hyperkeratoser.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Neotigason skal kun foreskrives av leger som har erfaring med bruk av systemiske retinoider og forstår risikoen for teratogenitet assosiert med acitretinbehandling. Se pkt. 4.6.

Neotigason kapsler skal utleveres etter resept fra dermatologisk sykehusavdeling eller spesialist i dermatologi.

Dosering

Må tilpasses individuelt.

Voksne: Initialdose: 25 mg eller 30 mg i 2-4 uker kan gi ønsket effekt. Vedlikeholdsdose: Baseres på toleranse og effekt, men vanlig daglig dose er 25-50 mg. Vanligvis oppnås optimalt terapeutisk resultat etter ytterligere 6-8 ukers behandling. I enkelte tilfeller kan det være nødvendig å øke dosen til maksimum 75 mg daglig. Behandlingen avsluttes ved tilstrekkelig bedring. Tilbakefall behandles på samme måte som beskrevet ovenfor. Ved behandling av keratoser er vedlikeholdsbehandling vanligvis nødvendig. Laveste effektive dose bør tilstrebes. Dette kan være under 20 mg/dag, og bør ikke overskride 50 mg/dag.

Pediatrisk populasjon

Risikoen for alvorlige bivirkninger ved langtidsbehandling må nøye veies opp mot den terapeutiske effekten. Acitretin bør bare anvendes når annen behandling ikke har hatt effekt. Vanlig dose er ca. 0,5

mg/kg. Doser på inntil 1 mg/kg kan i enkelte tilfeller være nødvendig i begrensede perioder. Totaldosen må ikke overskride 35 mg pr. dag. Vedlikeholdsdosen tilstrebes så lav som mulig, med hensyn på langtidsbivirkninger.

Kombinasjonsbehandling

I kombinasjon med annen type behandling kan det være mulig, avhengig av pasientens individuelle respons, å redusere acitretindosen. Standard lokal behandling kan generelt fortsettes og påvirker ikke acitretinbehandling.

Administrasjonsmåte

Tas en gang daglig sammen med et måltid eller et glass melk. Kapslene skal svelges hele.

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. 4.6)

- Overfølsomhet overfor virkestoffet, andre retinoider eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Graviditet og amming (se pkt. 4.6).
- Alvorlig nedsatt lever- eller nyrefunksjon.
- Kronisk unormalt forhøyede blodlipidverdier.
- Siden både acitretin og tetrasykliner 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 pga. risikoen for A-hypervitaminose (se pkt. 4.5).
- A-hypervitaminose.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Teratogene effekter

Neotigason er et kraftig humant teratogent middel som induserer høy hyppighet av alvorlige og livstruende fosterskader

Neotigason er strengt kontraindisert hos:

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

Neotigason bør kun foreskrives av lege med erfaring i bruk av systemiske retinoider, samt forståelse av risikoen for teratogeniteten som er forbundet med acitretinbehandling.

Graviditetsforebyggende program

Dette legemidlet er TERATOGENT
Acitretin er kontraindisert hos fertile kvinner med mindre alle følgende betingelser i det graviditetsforebyggende programmet er oppfylt:

- Alvorlig psoriasis som pga. utbredelse og lokalisasjon er invalidiserende, psoriasis erythrodermia og pustuløs psoriasis. Forsøksvis ved hyperkeratosis palmoplantaris, ichtyosis,

Dariers sykdom, lichen ruber planus i hud og/eller slimhinner, pityriasis rubra pilaris og andre alvorlige dys- og hyperkeratoser. (se pkt. 4.1).
- 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 (se pkt. 4.6. og 5.2).
- 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 en gjenværende risiko for alvorlig misdannelse av fosteret. Denne risikoen vedvarer inntil legemidlet er fullstendig eliminert, og det er tre 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 Neotigason være begrenset til 30 dager for å sikre regelmessig oppfølging, inkludert graviditetstesting og overvåking. Ideelt bør graviditetstesting, reseptutskrivning og utlevering av Neotigason skje samme dag.
Denne månedlige oppfølgingen gjør det mulig å sikre at regelmessig 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 pasienter som får Neotigason ikke er av tilstrekkelig størrelsesorden til å bli forbundet med de teratogene effektene av Neotigason. 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.

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.

Kliniske data har vist at etretinat kan dannes ved samtidig inntak av acitretin og etanol. Det er påvist dannelse av etretinat i små mengder hos mer enn halvparten av pasientene. Etretinat er svært teratogent og har en lengre halveringstid enn acitretin (omtrent 120 dager).

Fertile kvinner må derfor ikke innta alkohol (i drikke, mat eller medisiner) mens de behandles med acitretin og i 2 måneder etter at acitretinbehandlingen er avsluttet..

Redusert effekt av minipiller
Effekten av mikrodoserte progesteronpreparater (minipiller) kan reduseres ved samtidig bruk av acitretin. Minipiller bør derfor ikke brukes som antikonsepsjonsmiddel i forbindelse med acitretinbehandling.

Leverfunksjon
Leverfunksjonen må kontrolleres før behandling, og med intervall på 1-2 uker de to første månedene av terapien, deretter hver tredje måned. Dersom patologiske verdier for leverfunksjonen påvises, bør kontroll foretas med ukentlige intervaller. Dersom forholdet ikke normaliseres, eller en forverring oppstår, må behandlingen seponeres, og det anbefales at overvåkningen av leverfunksjonen fortsettes i minst 3 måneder (se pkt. 4.8).

Kolesterol og triglyserid
Serumkolesterol og serumtriglyserider (fastende verdier) må overvåkes før behandlingen starter, én måned etter oppstart og deretter hver 3. måned under behandling. Acitretinbehandling skal seponeres i tilfeller med ukontrollert nivå av hypertriglyseridemi eller dersom det oppstår symptomer på pankreatitt.

Redusert nattsyn
Redusert nattsyn har vært rapportert ved acitretinbehandling. Pasienter bør informeres om dette mulige problemet og advares om å være forsiktige ved bilkjøring eller bruk av annet kjøretøy om natten. Synsproblemer bør overvåkes nøye (se pkt. 4.8).

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).

Skjelettforandringer
Voksne, og spesielt eldre, som får langtidsbehandling, bør regelmessig undersøkes med tanke på mulige forstyrrelser i ossifikasjon (se pkt. 4.8). Dersom ossifikasjonsforstyrrelser ses, bør nytte-risiko-forholdet ved fortsatt terapi diskuteres med pasienten og vurderes nøye.

Enkelte tilfeller av skjelettforandringer har vært sett hos barn, inklusive prematur epifyselukking, skjeletthyperostose, og ekstraosseøs forkalkning etter langtidsbehandling med etretinat. Disse effektene kan forventes med acitretin. Vekstparametre og skjelettutvikling må derfor overvåkes nøye hos barn.

Økt effekt av 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.

Humørforandringer
Behandling med høye doser retinoider kan forårsake humørforandringer som irritabilitet, aggresjon og depresjon.

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.

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

Hjelpestoffer
Neotigason inneholder glukose. Pasienter med sjelden glukose-galaktose malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.
Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver kapsel, og er så godt som "natriumfritt".

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Samtidig administrasjon av metotreksat, tetrasykliner eller vitamin A og andre retinoider med acitretin, er kontraindisert, se pkt. 4.3.

Lavdose progesteronmidler (minipiller) kan være utilstrekkelig som prevensjon under acitretinbehandling, se pkt. 4.4 og 4.6. Interaksjoner med kombinerte østrogen/progesteron p-piller har ikke vært observert.

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. Fertile kvinner 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).

Dersom acitretin gis samtidig med fenytoin, må det huskes at acitretin delvis reduserer proteinbindingen for fenytoin. Den kliniske betydningen av dette er fortsatt ikke kjent.

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

Fertile kvinner/prevensjon hos menn og kvinner

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 er kontraindisert hos alle fertile kvinner med mindre samtlige av følgende vilkår er oppfylt:
1) Pasienten har en alvorlig keratiniseringslidelse som er resistent mot standardbehandlinger.
2) Man kan stole på at hun kan forstå og følge legens instruksjoner.
3) Hun er i stand til å følge fastsatt prevensjon pålitelig uten å mislykkes.
4) Det er absolutt avgjørende at alle fertile kvinner som skal behandles med acitretin bruker effektiv prevensjon uten avbrudd (fortrinnsvis 2 komplementære metoder) i 4 uker før, under og i 3 år etter

avsluttet acitretinbehandling. Pasienten bør instrueres om å ta kontakt med lege umiddelbart ved mistanke om graviditet.
5) Behandlingen bør ikke begynne før andre eller tredje dag i neste normale menstruasjonssyklus.
6) Ved oppstart av behandlingen må resultatet av en negativ graviditetstest (minimum følsomhet 25 mIE/ml) innhentes inntil 3 dager før første dose gis. Under behandlingen bør graviditetstester tas med 28 dagers intervaller. Ved disse besøkene er det påkrevd med en negativ graviditetstest som ikke er eldre enn 3 dager før resept utstedes. Etter avsluttet behandling bør graviditetstester utføres med 1-3 måneders intervaller i en periode på 3 år etter siste dose er gitt.
7) Før behandling med acitretin startes, må legen gi pasienter i fertil alder detaljert informasjon om hvilke forholdsregler som må tas, risikoen for alvorlige misdannelser, og de mulige konsekvensene dersom graviditet inntreffer under perioden med acitretinbehandling eller i løpet av 3 år etter avsluttet behandling.
8) De samme effektive og uavbrutte graviditetsforebyggende tiltakene må tas hver gang behandlingen gjentas, uavhengig av hvor lang den mellomliggende perioden har vært, og må opprettholdes i 3 år etterpå.
9) Dersom graviditet skulle oppstå til tross for disse forholdsreglene, er det en stor risiko for misdannelser hos fosteret (f.eks. defekter i kranie/ansikt, kardiale eller vaskulære misdannelser eller misdannelser i CNS, defekter i skjelett eller thymus), og økt forekomst av spontanaborter. Denne risikoen gjelder spesielt under behandling med acitretin og i 2 måneder etter behandling. Risikoen er lavere i inntil 3 år etter avsluttet acitretinbehandling (spesielt hos kvinner som ikke har drukket alkohol), men kan ikke utelukkes helt pga. muligheten for etretinatdannelse.
10) Fertile kvinner må 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, 4.5 og 5.2)

Primær prevensjonsmetode kan være en p-pille av kombinasjonstypen eller spiral, og det anbefales at kondom eller pessar brukes i tillegg. Lavdose progesteronprodukter (minipiller) anbefales ikke pga. indikasjoner på mulig påvirkning på deres antikonsepsjonelle effekt.

Tilgjengelige data basert på nivået for kvinnens eksponering fra sæd og sædvæske indikerer en minimal eller ingen risiko for teratogene effekter forbundet med mannlige pasienter som behandles med acitretin.

Graviditet
Neotigason er kontraindisert ved graviditet (se pkt. 4.3).

Amming
Acitretin vil pga. sine lipofile egenskaper overføres til morsmelk i store mengder. Risiko for skadelig påvirkning av barnet er tilstede. Preparatet skal ikke gis til ammende mødre (se pkt. 4.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Redusert nattsyn har vært rapportert ved acitretinbehandling (se pkt. 4.8). Pasienter bør informeres om dette mulige problemet og advares om å være forsiktige ved bilkjøring eller bruk av annet kjøretøy om natten. Ved eventuelt nedsatt nattesyn må bilkjøring i mørket unngås (se pkt. 4.8). Ingen andre opplysninger foreligger om eventuell påvirkning på bilkjøring og bruk av maskiner.

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 initialt i behandlingsperioden.

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

Bivirkninger rapportert for acitretin i kliniske studier eller etter markedsføring er angitt nedenfor etter organklassesystem og frekvens. Frekvenser 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 Sjeldne Svært sjeldne	Tørre og betente slimhinner (f.eks. konjunktivitt, xeroftalmi), som kan føre til intoleranse overfor kontaktlinser Tåkesyn Corneaulcerasjoner Nattblindhet (se pkt. 4.4), ulcerøs keratitt
Sykdommer i øre og labyrint Frekvens ikke kjent	Redusert hørsel, tinnitus
Karsykdommer Frekvens ikke kjent	Rødming, 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, magetarmlidelser (f.eks. magesmerte, diaré, kvalme, oppkast) Gingivitt Smaksforstyrrelser, rektal blødning
Sykdommer i lever og galleveier Mindre vanlige Svært sjeldne	Hepatitt Gulsott
Hud- og underhudssykdommer Svært vanlige	Leppebetennelse, kløe, håravfall, avskalling av

	hud (over hele kroppen, spesielt i håndflatene og på fotsålene)
Vanlige	Skjørhet i huden, klebrig hud, dermatitt, unormal hårstruktur, sprø negler, paronyki, erytem
Mindre vanlige	Smertefulle sprekker i huden, bulløs dermatitt, fotosensitivitetsreaksjon.
Frekvens ikke kjent	Pyogent granulom, madarosis, angioødem, urticaria, eksfoliativ dermatitt, tynnere hud
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett Vanlige	Artralgi, myalgi
Svært sjeldne	Bensmerter, utvekster (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	Unormale leverfunksjonstester (forbigående, vanligvis reversible økninger i transaminase og alkalisk fosfatase) (se pkt. 4.4)
	Lipidforstyrrelser (under behandling med høye doser acitretin har det forekommet reversibel økning av triglyserider og kolesterol i serum, spesielt hos høyrisikopasienter og ved langtidsbruk (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 prematur lukking av epifysen, skjeletthyperostose og ekstraosseøs forkalkning etter langtidsbehandling med etretinat. Disse effektene kan forventes med acitretin. Vekstparametre og skjelettutvikling må overvåkes nøye hos barn.

Diabetikere
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 som finnes på nettsiden til Statens Legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Ved tilfeller av overdosering må acitretin seponeres umiddelbart. Symptomer på overdosering er de som sees ved akutt A-hypervitaminose, dvs. hodepine, vertigo, kvalme eller oppkast, søvnighet, irritabilitet og kløe. Spesifikk behandling er ikke nødvendig pga. den lave akutte toksisiteten for preparatet.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antipsoriasismiddel til systemisk bruk, ATC-kode: D05B B02

Acitretin er en syntetisk aromatisk analog av retinolsyre (vitamin A). Acitretin er hovedmetabolitt av etretinat.

Virkningsmekanisme
Effekten er rent symptomatisk, og virkningsmekanismen er i stor grad ukjent.

Farmakodynamiske effekter
Acitretin har en normaliserende virkning på epidermalcellenes proliferasjon, differensiering og forhorning.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon
Maksimal plasmakonsentrasjon etter 1-4 timer. Optimal absorpsjon oppnås dersom kapslene tas sammen med mat. Ca. 60 % av dosen absorberes, men det forekommer store interindividuelle variasjoner (36-95 %).

Distribusjon
Mer enn 99 % bindes til albumin. Acitretin har lipofile egenskaper, og fordeles til kroppsvev.

Biotransformasjon
Acitretin isomeriseres til dets 13-cis-isomer. Sidekjeden glukoronideres og degraderes.
Kliniske data har vist at etretinat kan dannes ved samtidig inntak av acitretin og etanol. Etretinat er svært teratogent og har en halveringstid på omtrent 120 dager. Sikker prevensjon må derfor benyttes i 3 år etter avsluttet acitretinbehandling (se pkt. 4.4, 4.5 og 4.6).

Eliminasjon
Halveringstiden er vanligvis ca. 50 timer for acitretin, og ca. 60 timer for hovedmetabolitten cis-acitretin i plasma. Ca. 50 % utskilles i urin og ca. 50 % i galle.

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

Kapselinnhold: Natriumaskorbat (E 301)
Mikrokrystallinsk cellulose
Gelatin
Glukose, flytende, spraytørret

Kapselhylster: Gelatin
Jernoksid (E 172)
Titandioksid (E 171)
Merkingsblekk

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant

6.3 Holdbarhet

3 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25 °C.

6.5 Emballasje

10 mg: Blisterpakning à 100 kapsler.
25 mg: Blisterpakning à 30 og 100 kapsler.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ikke relevant.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nederland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

10 mg: 7759
25 mg: 7760

9. DATO FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

Første gang: 08.07.1992.
Siste fornyelse: 08.07.2007.

10. OPPDATERINGSDATO

05.09.2023