

1. LEGEMIDLETS NAVN

Alitretinoin Orifarm 10 mg myke kapsler.

Alitretinoin Orifarm 30 mg myke kapsler.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver myke kapsel inneholder 10 mg eller 30 mg alitretinoin.

Hjelpestoffer med kjent effekt:

Soyabønneolje. Hver 10 mg kapsel inneholder 93 mg soyabønneolje.

Soyabønneolje. Hver 30 mg kapsel inneholder 279 mg soyabønneolje.

Sorbitol. Hver 10 mg kapsel inneholder 13 mg sorbitol.

Sorbitol. Hver 30 mg kapsel inneholder 26 mg sorbitol.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Kapsel, myk.

10 mg: lysebrun, oval, myk gelatinkapsel, lengde ca. 10 mm, bredde ca. 6 mm, inneholder en gul til oransjefarget, ugjennomsiktig, viskøs suspensjon.

30 mg: gul, oval, myk gelatinkapsel, lengde ca. 13 mm, bredde ca. 8 mm, inneholder en gul til oransjefarget, ugjennomsiktig, viskøs suspensjon.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon

Alitretinoin Orifarm er indisert til bruk hos voksne som har alvorlig kronisk håndeksem og som ikke responderer på behandling med potente topikale kortikosteroider.

Det er større sannsynlighet for at pasienter hvor eksemet har hovedsakelig hyperkeratotiske trekk, responderer på behandling enn hos pasienter hvor eksemet hovedsakelig presenteres som pomfolyx (se pkt. 5.1).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Alitretinoin Orifarm skal kun foreskrives av dermatologer eller leger med erfaring i bruk av systemiske retinoider som har full kjennskap til risikoen ved systemisk retinoidbehandling samt krav til overvåkning. Forskriving av Alitretinoin Orifarm til fertile kvinner skal begrenses til 30 dagers behandling, og fortsatt behandlingen krever ny forskriving. Ideelt sett skal graviditetstesting, utskriving av resept og utlevering av Alitretinoin Orifarm skje samme dag.

Dosering

Den anbefalte dosen for Alitretinoin Orifarm er 10 mg eller 30 mg én gang daglig.

Den anbefalte startdosen for Alitretinoin Orifarm er 30 mg én gang daglig. En dosereduksjon til 10 mg én gang daglig kan vurderes hos pasienter med uakseptable bivirkninger av 30 mg-dosen. I studier som undersøkte 10 mg og 30 mg daglige doser, resulterte begge dosene i symptomfri hud. Dosen på 30 mg ga

raskere respons og høyere responsrate. Den daglige dosen på 10 mg var assosiert med færre bivirkninger (se pkt. 5.1).

Behandlingstid

Et behandlingsforløp med Alitretinoin Orifarm kan gis i 12 til 24 uker avhengig av respons. Det anbefales å seponere behandlingen hos pasienter som har oppnådd symptomfri eller nesten symptomfrie hender tidligere enn 24 uker (se pkt. 5.1). Seponering av behandlingen bør også vurderes for pasienter som fortsatt har alvorlig sykdom etter de første 12 ukene med kontinuerlig behandling.

Gjentatt behandling

Ved tilbakefall kan pasienter ha nytte av ytterligere behandlingsforløp med Alitretinoin Orifarm (se pkt. 5.1).

Alitretinoin Orifarm skal ikke foreskrives hvis pasientens eksem kan kontrolleres tilstrekkelig ved standardtiltak, inkludert hudbeskyttelse, unngåelse av allergener og irriteranter og behandling med potente topikale kortikosteroider.

Pediatrisk populasjon

Alitretinoin Orifarm bør ikke brukes til barn under 18 år.

Nedsatt nyrefunksjon

Alitretinoin Orifarm er kontraindisert hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon eller endestadie nyresvikt (se pkt. 4.3).

Alitretinoin Orifarm anbefales ikke til bruk hos pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon da det ikke foreligger tilstrekkelige data (se pkt. 5.2).

Endring av dosering eller doseringshyppighet er ikke nødvendig hos pasienter med lett nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 5.2).

Nedsatt leverfunksjon

Alitretinoin Orifarm er kontraindisert hos pasienter med nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.3).

Eldre

Endring av dosering og doseringshyppighet er ikke nødvendig hos pasienter over 65 år (se pkt. 5.2).

Administrasjonsmåte

Kapslene bør tas med et hovedmåltid én gang daglig, helst til samme tid hver dag (se pkt. 5.2). Kapslene skal svelges hele.

4.3 Kontraindikasjoner

Alitretinoin Orifarm inneholder soyaolje. Pasienter som er allergiske mot peanøtter eller soya, skal ikke ta dette legemidlet.

Graviditet er en absolutt kontraindikasjon for behandling med Alitretinoin Orifarm (se pkt. 4.6).

Alitretinoin Orifarm er kontraindisert hos fertile kvinner, med mindre alle betingelsene i det graviditetsforebyggende programmet er oppfylt (se pkt. 4.4).

Alitretinoin Orifarm er kontraindisert hos ammende mødre.

Alitretinoin Orifarm er også kontraindisert hos pasienter

- med nedsatt leverfunksjon
- med alvorlig nedsatt nyrefunksjon
- med ukontrollert hyperkolesterolemi
- med ukontrollert hypertriglyseridemi
- med ukontrollert hypotyreose
- med hypervitaminose A

- med overfølsomhet overfor virkestoffet, for andre retinoider eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1, spesielt ved allergi mot peanøtter eller soya
- som får samtidig behandling med tetrasykliner (se pkt. 4.5).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Teratogene effekter

Alitretinoin Orifarm er et kraftig humant teratogen som induserer høy hyppighet av alvorlige og livstruende fosterskader.

Alitretinoin 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.

Alitretinoin er kontraindisert hos fertile kvinner, med mindre alle følgende betingelser i det graviditetsforebyggende programmet er oppfylt:

- Alitretinoin Orifarm er indisert til bruk hos voksne som har alvorlig kronisk håndeksem som ikke responderer på behandling med potente topikale kortikosteroider (se pkt. 4.1 Indikasjoner).
- Risikoen for graviditet må vurderes for alle kvinnelige pasienter.
- Hun forstår den teratogene risikoen.
- Hun forstår behovet for streng oppfølging på månedsbasis.
- Hun forstår og aksepterer behovet for sikker prevensjon, uten avbrudd, 1 måned før behandlingsstart, gjennom hele behandlingsforløpet og i 1 måned etter avsluttet behandling. Minst én svært sikker prevensjonsmetode (dvs. en brukeruavhengig form) eller to komplementære brukeravhengige former for prevensjon skal brukes.
- Individuelle omstendigheter skal evalueres i hvert tilfelle når man velger prevensjonsmetode, og pasienten skal involveres i diskusjonen for å sikre hennes engasjement og etterlevelse av de valgte tiltakene.
- Selv om hun har amenoré, må hun følge alle rådene om sikker prevensjon.
- Hun er informert om og forstår de potensielle konsekvensene av graviditet og behovet for å søke råd raskt dersom det er fare for graviditet eller dersom hun kan være gravid.
- Hun forstår behovet for og godtar å gjennomgå regelmessig graviditetstesting før, ideelt sett hver måned under behandlingen og 1 måned etter avsluttet behandling.
- Hun har bekreftet at hun har forstått farene og de nødvendige forholdsreglene som er forbundet med bruk av alitretinoin.

Disse betingelsene gjelder også kvinner som for tiden ikke er seksuelt aktive, med mindre forskriveren anser at det er tungtveiende grunner til å anta at det ikke foreligger risiko for graviditet.

Forskriveren må se til at:

- Pasienten oppfyller betingelsene for graviditetsforebygging som nevnt ovenfor, inkludert bekreftelse på at hun har en tilstrekkelig grad av forståelse og kunnskap.
- Pasienten har bekreftet de nevnte betingelsene.
- Pasienten forstår at hun konsekvent og korrekt må bruke en svært sikker prevensjonsmetode (dvs. en brukeruavhengig form) eller to komplementære brukeravhengige former for prevensjon, i minst 1 måned før behandlingsstart, og fortsette å bruke sikker prevensjon i hele behandlingsperioden og i minst 1 måned etter avsluttet behandling.
- Det er vist negative graviditetstestresultater før, under og 1 måned etter avsluttet behandling. Datoene og resultatene for graviditetstestene skal dokumenteres.

Hvis en kvinne som er behandlet med alitretinoin, blir gravid, må behandlingen seponeres og pasienten henvises til lege som er spesialisert eller har erfaring innen teratologi for å få vurdering og råd.

Hvis graviditeten oppstår etter avsluttet behandling, er det fortsatt risiko for betydelig og alvorlig misdannelse av fosteret. Denne risikoen vedvarer til produktet er fullstendig eliminert, som er innen én måned etter avsluttet behandling.

Prevensjon

Kvinnelige pasienter må få omfattende informasjon om graviditetsforebygging og skal få henvisning til råd om prevensjon hvis de ikke bruker sikker prevensjon. Hvis den forskrivende legen ikke er i stand til å gi slik informasjon, skal pasienten henvises til relevant helsepersonell.

Som et minimumskrav må fertile kvinnelige pasienter bruke minst én svært sikker prevensjonsmetode (dvs. en brukeruavhengig form), eller to komplementære brukeravhengige former for prevensjon. Prevensjon bør brukes i minst 1 måned før behandlingsstart, under hele behandlingen og fortsette i minst 1 måned etter at behandlingen med alitretinoin er avsluttet, selv hos pasienter med amenoré.

Individuelle omstendigheter skal evalueres i hvert tilfelle når man velger prevensjonsmetode, og pasienten skal involveres i diskusjonen for å sikre hennes engasjement og etterlevelse av de valgte tiltakene.

Graviditetstesting

I henhold til lokal praksis anbefales det å utføre medisinsk overvåkede graviditetstester med en minimumssensitivitet på 25 mIU/ml som følger.

Før behandlingen startes

Minst én måned etter at pasienten har begynt å bruke prevensjon, og kort tid (helst noen dager) før den første forskrivningen, skal pasienten gjennomgå en medisinsk overvåket graviditetstest. Denne testen skal sikre at pasienten ikke er gravid når hun starter behandlingen med alitretinoin.

Oppfølgingskontroller

Oppfølgingskontroller bør avtales med jevne mellomrom, helst månedlig. Behovet for gjentatte medisinske kontrollerte graviditetstester hver måned bør fastsettes i henhold til lokal praksis, inkludert vurdering av pasientens seksuelle aktivitet, nyere menstruasjonshistorie (unormal menstruasjon, uteblitt menstruasjon eller amenoré) samt prevensjonsmetode. Der det er indisert, bør det utføres oppfølgende graviditetstester på dagen for forskrivning eller i de 3 dagene før kontroll hos forskriveren.

Slutt på behandlingen

1 måned etter avsluttet behandling skal kvinner gjennomgå en siste graviditetstest.

Begrensninger i forskrivning og utlevering

For fertile kvinner, bør gyldighetstiden til resepter med Alitretinoin Orifarm ideelt sett begrenses til 30 dager for lettere å oppnå regelmessig oppfølging, inkludert graviditetstesting og overvåking. Ideelt sett skal graviditetstesting, utskrivning av resept og utlevering av Alitretinoin Orifarm skje samme dag.

Denne månedlige oppfølgingen gjør det mulig å sikre at regelmessig graviditetstesting og overvåking blir utført, og at pasienten ikke er gravid før hun får neste syklus med legemidler.

Mannlige pasienter

Tilgjengelige data tyder på at nivået av mors eksponering for sæd fra pasienter som får Alitretinoin Orifarm, ikke er av tilstrekkelig omfang til å bli assosiert med de teratogene effektene av Alitretinoin Orifarm. Basert på ikke-kliniske funn kan mannlig fertilitet bli kompromittert ved behandling med alitretinoin (se pkt. 5.3). Mannlige pasienter skal minnes om at de ikke må dele legemidlene sine med noen, spesielt ikke kvinner.

Ytterligere forholdsregler

Pasientene skal instrueres om aldri å gi dette legemidlet til andre personer og å returnere ubrukte kapsler til apoteket etter endt behandling.

Pasientene skal ikke gi blod under behandlingen og i 1 måned etter seponering av alitretinoin på grunn av den potensielle risikoen for fosteret til en gravid transfusjonsmottaker.

Opplæringsmateriell

For å hjelpe forskrivere, apotek og pasienter med å unngå å eksponere fosteret for alitretinoin vil innehaveren av markedsføringstillatelsen gi opplæringsmateriell for å fremheve advarslene om alitretinoin's teratogenisitet, gi råd om prevensjon før behandlingen starter samt veiledning om behovet for graviditetstesting.

Legen skal gi alle pasienter, både menn og kvinner, fullstendig pasientinformasjon om den teratogene risikoen og de strenge graviditetsforebyggende tiltakene som er spesifisert i det graviditetsforebyggende programmet.

Psykiatriske lidelser

Depresjon, forverret depresjon, angst, aggressive tendenser, svingninger i stemningsleie, psykotiske symptomer, og svært sjelden, selvmordstanker, selvmordsforsøk og selvmord har blitt rapportert hos pasienter som ble behandlet med systemiske retinoider, inkludert alitretinoin (se pkt. 4.8). Det må utvises spesiell forsiktighet hos pasienter med depresjonshistorie, og alle pasienter bør overvåkes for tegn på depresjon og henvises til passende behandling om nødvendig. Før oppstart av Alitretinoin Orifarm og ved hver kontroll under behandlingen, skal pasientene spørres om psykiatrisk lidelse, depresjon eller humørforstyrrelser. Pasienter må seponere Alitretinoin Orifarm hvis de utvikler depresjon, forstyrrelse i stemningsleie, psykose eller aggresjon. Imidlertid kan det skje at seponering av Alitretinoin Orifarm ikke er tilstrekkelig for å lindre symptomene, og derfor kan ytterligere psykiatrisk eller psykologisk evaluering være nødvendig.

Familie eller venners oppmerksomhet kan være nyttig for å oppdage en forverret mental helse.

UV-lys

Effektene av UV-lys forsterkes ved retinoidbehandling. Derfor bør pasienter unngå kraftig eksponering for sollys og bruk av sollamper uten tilsyn. Om nødvendig skal det brukes et solbeskyttelsesprodukt med høy beskyttelsesfaktor på minst SPF 15.

Hud- og underhudssykdommer

Pasienter som opplever tørrhet i huden og leppene, skal anbefales å bruke en fuktighetsgivende salve eller krem og en leppepomade.

Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett

Behandling med andre systemiske retinoider har vært assosiert med skjelettforandringer, inkludert for tidlig epifysisk lukking, hyperostose og forkalkning av sener og leddbånd.

Myalgi, leddgikt og økte serumkreatinin-fosfokinaseverdier er observert hos pasienter som behandles med alitretinoin.

Øyesykdommer

Behandling med alitretinoin er blitt assosiert med tørre øyne. Symptomene løser seg vanligvis etter seponering av behandlingen. Tørre øyne kan avhjelpes ved påføring av en smørende øyesalve eller bruk av kunstig tårevæske. Intoleranse mot kontaktlinser kan forekomme, noe som kan gjøre at pasienten må bruke briller under behandlingen.

Behandling med systemiske retinoider har vært assosiert med opasiteter på hornhinnen samt keratitt. Nedsatt nattnattsyn er observert hos pasienter behandlet med alitretinoin. Disse effektene løser seg vanligvis etter seponering av behandlingen.

Pasienter som opplever synsproblemer skal henvises til øyelege. Seponering av alitretinoin kan være nødvendig.

Idiopatisk intrakraniell hypertensjon

Behandling med systemiske retinoider, inkludert alitretinoin, har vært assosiert med forekomst av idiopatisk intrakraniell hypertensjon, og noen av disse forekomstene involverte samtidig bruk av tetrasyklin (se pkt. 4.3 og pkt. 4.5). Tegn og symptomer på idiopatisk intrakraniell hypertensjon omfatter hodepine, kvalme og

oppkast, synsforstyrrelser og papillødem. Pasienter som utvikler tegn på idiopatisk intrakraniell hypertensjon, skal seponere alitretinoin umiddelbart.

Lipidmetabolisme

Alitretinoin er blitt assosiert med en økning i plasmakolesterol og triglyseridnivåer. Serumkolesterol og triglyserider (fasteverdier) skal overvåkes. Alitretinoin skal seponeres hvis hypertriglyseridemi ikke kan kontrolleres på et akseptabelt nivå.

Pankreatitt

Alitretinoin Orifarm skal seponeres hvis det oppstår symptomer på pankreatitt (se pkt. 4.8). Triglyseridnivåer på over 800 mg/dl (9 mmol/l) er noen ganger assosiert med akutt pankreatitt, som kan være dødelig.

Skjoldbruskkjertelfunksjon

Endringer i funksjonene i skjoldbruskkjertelen er blitt observert hos pasienter som fikk alitretinoin, oftest i form av en reversibel reduksjon i nivået av thyreoideastimulerende hormon (TSH) og T4 (fritt tyroksin).

Sykdommer i lever og galleveier

Behandling med andre systemiske retinoider har vært assosiert med kortvarig og reversibel økning i levertransaminaser. Ved en vedvarende klinisk relevant økning av transaminasenivåer skal reduksjon av dosen eller seponering av behandlingen vurderes.

Gastrointestinale sykdommer

Systemiske retinoider, inkludert alitretinoin, er blitt assosiert med inflammatorisk tarmsykdom (inkludert regional ileitt) hos pasienter uten tidligere tarmsykdommer. Hvis det observeres alvorlig diaré, bør diagnosen inflammatorisk tarmsykdom vurderes og alitretinoin seponeres umiddelbart.

Allergiske reaksjoner

Anafylaktiske reaksjoner er rapportert i sjeldne tilfeller ved systemiske retinoider, i noen tilfeller etter tidligere topikal eksponering for retinoider. Allergiske kutane reaksjoner rapporteres sjelden. Det er rapportert om alvorlige tilfeller av allergisk vaskulitt, ofte med purpura (blåmerker og røde flekker) i ekstremiteter og ekstrakutan involvering. Alvorlige allergiske reaksjoner krever avbrudd i behandlingen og nøye overvåking.

Pasienter med høy risiko

Hos pasienter med diabetes, overvekt, kardiovaskulære risikofaktorer eller en lipidmetabolismeforstyrrelse, som behandles med alitretinoin, kan hyppigere kontroll av serumverdiene for lipider og/eller blodsukker være nødvendig.

Alitretinoin Orifarm inneholder sorbitol

Tilleggsvirkningen fra samtidig administrerte produkter som inneholder sorbitol (eller fruktose) og inntak av sorbitol (eller fruktose), skal tas i betraktning. Innholdet av sorbitol i legemidler til oral bruk kan påvirke biotilgjengeligheten for andre legemidler til oral bruk som administreres samtidig.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Farmakokinetiske interaksjoner

Alitretinoin metaboliseres ved cytokrom P450 (CYP) 2C9, CYP2C8, CYP3A4 og gjennomgår isomerisering.

Legemidler som kan påvirke farmakokinetikken til alitretinoin

Samtidig behandling med CYP3A4-hemmere som ketokonazol øker plasmanivået for alitretinoin, og derfor bør dosereduksjon til 10 mg vurderes. Effektene av andre hemmere av CYP3A4 er ikke undersøkt.

En reduksjon i dose til 10 mg bør vurderes når alitretinoin gis sammen med potente CYP2C9-hemmere (f.eks. flukonazol, mikonazol, oksandrolon) eller potente CYP2C8-hemmere (f.eks. gemfibrozil).

Simvastatin påvirket ikke alitretinoin's farmakokinetikk.

Ingen farmakokinetiske interaksjoner ble observert når alitretinoin ble gitt sammen med syklosporin.

Effekt av alitretinoin på farmakokinetikken til samtidig administrerte legemidler

Alitretinoin kan øke eksponeringen av CYP2C8-substrater; derfor anbefales ikke samtidig administrering med amiodaron (et CYP2C8-substrat med lang halveringstid og smal terapeutisk indeks). Det bør utvises forsiktighet hvis alitretinoin gis sammen med andre legemidler som er substrat for CYP2C8 (f.eks. paklitaxel, rosiglitazon, repaglinid).

Reduksjoner på < 25 % av simvastatin- og simvastatinsyreplasmanivåer ble observert ved samtidig administrering med alitretinoin. Effektene på andre lignende legemidler er ikke undersøkt.

Alitretinoin påvirket ikke farmakokinetikken til ketokonazol eller ciklosporin.

Farmakodynamiske interaksjoner

Pasienter skal ikke ta vitamin A eller andre retinoider som samtidig legemiddel på grunn av risikoen for hypervitaminose A.

Tilfeller av idiopatisk intrakraniell hypertensjon (pseudotumor cerebri) er rapportert ved samtidig bruk av retinoider og tetrasykliner. Derfor må samtidig behandling med tetrasykliner unngås (se pkt. 4.3 og 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Graviditet er en absolutt kontraindikasjon ved behandling med Alitretinoin Orifarm (se pkt. 4.3). Dersom graviditet forekommer til tross for det graviditetsforebyggende programmet er fulgt under behandling med Alitretinoin Orifarm eller i måneden etter seponert behandling, er det stor risiko for svært alvorlig misdannelse av fosteret.

Alitretinoin er et retinoid og er derfor et potent teratogen. Foster misdannelser assosiert med eksponering for retinoider omfatter abnormiteter i sentralnervesystemet (hydrocefalus, misdannelse/abnormiteter i cerebellum, mikrocefali), facial dysmorfier, ganespalte, abnormiteter i ytre øre (fravær av ytre øre, små eller fraværende ytre øreganger), øyeabnormiteter (mikroftalmi), kardiovaskulære abnormiteter (konotrunkale misdannelser som Fallots tetrade, transposisjon av store kar, septaldefekter), abnormitet i thymus og parathyroidea. Det er også økt forekomst av spontanabort (se pkt. 4.3, 4.4).

Amming

Alitretinoin er svært lipofilt, derfor er det svært sannsynlig at alitretinoin skilles ut i morsmelk. På grunn av den potensielle risikoen for det eksponerte barnet, er bruk av alitretinoin kontraindisert hos ammende.

Fertilitet

Små mengder alitretinoin (over endogene nivåer) er blitt påvist i sæd fra noen friske frivillige som fikk 40 mg alitretinoin, og akkumulering av legemidlet i sæd forventes ikke. Hvis man forutsetter fullstendig vaginal absorpsjon, vil disse mengdene ha en ubetydelig effekt på den kvinnelige partnerens eller fosterets endogene plasmanivåer og ser derfor ikke ut til å utgjøre en risiko for fosteret hvis partneren er gravid. Basert på ikke-kliniske funn, kan mannlig fertilitet bli kompromittert ved behandling med Alitretinoin Orifarm (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Det er rapportert om nedsatt nattsyn hos pasienter som behandles med alitretinoin og andre retinoider. Pasientene skal informeres om dette potensielle problemet og advares om å være forsiktige når de kjører eller bruker maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sikkerheten og effekten av alitretinoin hos pasienter med alvorlig kronisk håndeksem (CHE) som ikke responderer på behandling med potente topikale kortikosteroider er blitt evaluert i to randomiserte, dobbeltblinde, placebokontrollerte kliniske studier (se pkt. 5.1).

De hyppigste bivirkningene som er observert under alitretinoinbehandling er: hodepine (30 mg: 23,9 %; 10 mg: 10,8 %), erytem (30 mg: 5,5 %; 10 mg: 1,7 %), kvalme (30 mg: 5,1 %; 10 mg: 2,4 %), rødming (30 mg: 5,9 %, 10 mg: 1,6 %) og laboratorieendringer som består av økte nivåer av triglyserider (30 mg: 35,4 %; 10 mg: 17,0 %), økt kolesterol (30 mg: 27,8 %; 10 mg: 16,7 %), reduserte nivåer av thyreoideastimulerende hormon (TSH, 30 mg: 8,4 %, 10 mg: 6,0 %) og reduserte nivåer av fritt T4 (30 mg: 10,5 %; 10 mg: 2,9 %). Disse reversible bivirkningene er doseavhengige og kan derfor lindres ved dosereduksjon.

	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 utifra tilgjengelige data)
Sykdommer i blod og lymfatiske organer		Anemi, økt jernbindingskapasitet, reduserte monocyttnivåer, økte trombocyttnivåer				
Forstyrrelser i immunsystemet						Anafylaktiske reaksjoner, hypersensitivitet
Endokrine sykdommer		Redusert TSH, redusert fritt T4				
Psykiatriske lidelser				Depresjon, forverret depresjon, aggressive tendenser, angst, humørsvingninger	Selv mord, selvmordsforsøk, selvmordstanker, psykotisk lidelse, unormal atferd	
Nevrologiske sykdommer	Hodepine	Svimmelhet		Idiopatisk intrakraniell hypertensjon		
Øyesykdommer		Konjunktivitt, tørre øyne, øyeirritasjon	Uklart syn, katarakt			Nedsatt nattsyn
Sykdommer i øre og labyrint		Tinnitus				

	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 utifra tilgjengelige data)
Karsykdommer		Rødming, hypertensjon		Vaskulitt		
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum			Epistakse			
Gastrointestinale sykdommer		Kvalme, munntørhet, oppkast	Dyspepsi			Inflammatorisk tarm-sykdom
Sykdommer i lever og galleveier		Økt transaminaser ¹⁾				
Hud- og underhudssykdommer		Tørr hud, tørre lepper, cheileitt, eksem ¹⁾ , dermatitt ¹⁾ , erytem, alopeci	Pruritus, utslett, avskalling av huden, asteatotisk eksem	Neglelidelser, lysfølsomhetsreaksjon, hårteksturendringer		
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett		Artralgi ¹⁾ , myalgi ¹⁾	Eksostose, (hyperostose), ankyloserende spondylitt			
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet		Kronisk utmattelse				Perifert ødem
Undersøkelser	Hypertriglyseridemi, redusert high density lipoprotein, hyperkolesterolemi	Økt kreatininfosfokinase i blod				

¹⁾ Den totale forekomsten av bivirkninger var ikke høyere enn det som ble observert i den tilsvarende placebogruppen.

Følgende bivirkninger er ikke observert i kliniske studier med alitretinoin, men er blitt observert med andre retinoider: diabetes mellitus, fargeblindhet (svekket fargesyn) og kontaktlinserintoleranse (se pkt. 4.4).

Endringer i skjelettmineralisering og ekstraosseøse forkalkninger har vært assosiert med systemisk retinoidbehandling. I kliniske studier med alitretinoin var degenerative forandringer i ryggraden og ligamentøse forkalkninger hyppige funn hos pasienter med kronisk håndeksem før behandling (baseline), med begrenset progresjon hos et lite antall pasienter under behandlingen. Disse observasjonene stemte overens med aldersavhengige degenerative forandringer. Vurderinger av bentetthet (DXA) indikerte ikke en doseavhengig effekt på mineralisering av skjelettet.

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

Alitretinoin er et derivat av vitamin A. Alitretinoin er blitt administrert i onkologiske kliniske studier i doser på mer enn 10 ganger den terapeutiske dosen som gis for kronisk håndeksem. Bivirkningene som ble observert, stemte overens med retinoidtoksisitet, og inkluderte alvorlig hodepine, diaré, ansiktsrødme, hypertriglyseridemi. Disse effektene var reversible.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Andre dermatologiske midler, ATC-kode: D11AH04

Virkningsmekanisme

Den farmakologiske virkningen av retinoider kan forklares med virkningen deres på celleproliferasjon, celledifferensiering, apoptose, angiogenese, keratinisering, sebumsekresjon og immunmodulering. I motsetning til andre retinoider, som er spesifikke agonister for enten RAR- eller RXR-reseptorer, binder alitretinoin seg til medlemmer av begge reseptorfamiliene. Virkemekanismen for alitretinoin ved kronisk håndeksem er ukjent. Alitretinoin har vist immunmodulerende og antiinflammatoriske effekter som er relevant for hudinflammasjon. Alitretinoin demper produksjonen av kjemokiner som er involvert i rekruttering av leukocytter til steder med hudinflammasjon, reduserer ekspansjon av T-lymfocytter og antigenpresenterende celler og hemmer effekten på celledifferensiering. CXCR3-ligander og CCL20-kjemokiner, uttrykt i eksematøse hudlesjoner, nedreguleres av alitretinoin i cytokinstimulerte keratinocytter og dermale endotelceller. I tillegg demper alitretinoin ekspansjonen av cytokinaktiverede leukocytter- undergrupper og antigenpresenterende celler.

Det er blitt observert at alitretinoin hos mennesker bare påvirker sebumsekresjon minimalt.

Klinisk effekt og sikkerhet

Sikkerheten og effekten ved alitretinoin hos pasienter med alvorlig kronisk håndeksem (CHE) som ikke responderer på behandling med potente topiske kortikosteroider er blitt evaluert i to randomiserte, dobbeltblinde, placebokontrollerte fase 3-studier.

Det primære endepunktet i disse studiene var andelen pasienter som oppnådde Physician Global Assessment (PGA)-rangering med symptomfrie eller nesten symptomfrie hender ved behandlingsslutt (se tabell 1). Behandlingsvarigheten var 12 til 24 uker.

BAP00089-studien (BACH) ble utført i Europa og Canada, og inkluderte 1032 pasienter med alvorlig CHE som ikke hadde noen respons eller en kortvarig respons (initieell forbedring og forverring av sykdommen til tross for fortsatt behandling) på potente topiske kortikosteroider eller som var intolerante mot potente topiske kortikosteroider. Alle fenotyper av CHE var inkludert; omtrent 30 % av pasientene hadde bare hyperkeratotisk CHE, men flertallet av pasientene hadde flere fenotyper. I hovedsak hadde alle pasienter tegn på hudinflammasjon, omfattende erytem og/eller vesikler. Behandling med alitretinoin førte til en betydelig høyere andel pasienter med symptomfrie / nesten symptomfrie hender, sammenlignet med placebo. Responsen var doseavhengig (se tabell 1).

Sekundære endepunkter inkluderte andelen av delvise respondere (pasienter som oppnådde minst mild sykdom), tid til respons (oppnåelse av symptomfrie til nesten symptomfrie hender), reduksjon i modifisert total lesjonssymptomscore (mTLSS), pasient global vurdering (PaGA) mht. sykdommens alvorlighetsgrad samt reduksjon i sykdomsomsfang (se tabell 1).

Den andre studien, BAP001346 (HANDEL) ble utført i USA og inkluderte 596 personer med alvorlig CHE som ikke hadde noen respons eller en forbigående respons (initieell forbedring og forverring av sykdommen

til tross for fortsatt behandling) på potente topikale kortikosteroider eller som var intolerante mot potente topikale kortikosteroider. Personer ble ansett som ikke-responsive hvis de hadde alvorlig CHE etter minst 2 ukers behandling med et svært potent topikalt kortikosteroid i løpet av en 16-ukers innkjøringsperiode. Alle fenotyper av CHE ble inkludert.

Sekundære endepunkter inkluderte estimert median tid til respons (tid fra starten av randomisert studiebehandling til første PGA-vurdering av symptomfrihet eller nesten symptomfrihet), reduksjon i modifisert total lesjonssymptomscore (mTLSS), pasient global vurdering (PaGA) mht. sykdommens alvorlighetsgrad samt reduksjon i sykdomsomfang ved behandlingsslutt (se tabell 1).

Tabell 1 Resultater: Primære og viktige sekundære endepunkter

	BAP00089 (BACH)			BAP001346 (HANDEL)	
Primært endepunkt	10 mg	30 mg	Placebo	30 mg	Placebo
ITT-populasjon	N = 418	N = 409	N = 205	N = 298	N = 298
PGA ved behandlingsslutt n (%)					
Total respons	115 (27,5 %)	195 (47,7 %)	34 (16,6 %)	118 (39,6 %)	44 (14,8 %)
Symptomfri hud	39 (9,3 %)	90 (22,0 %)	6 (2,9 %)	58 (19,5 %)	14 (4,7 %)
Nesten symptomfri hud	76 (18,2 %)	105 (25,7 %)	28 (13,7 %)	60 (20,1 %)	30 (10,1 %)
Sammenligning med Placebo ^a	P = 0,004	P <0,001	NA	P <0,001	NA
Sekundære endepunkter					
PaGA ved behandlingsslutt n (%)					
Symptomfri eller nesten symptomfri hud	101 (24,2 %)	163 (39,9 %)	31 (15,1 %)	117 (39,3 %)	41 (13,8 %)
Sammenligning med Placebo ^a	P = 0,013	P <0,001	NA	P <0,001	NA
Prosentvis endring fra baseline mTLSS ved slutten av behandlingen					
Gjennomsnitt (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 - maks	-100 – 66,7	-100 – 175	-100 – 72,7	-100 – 60	-100 – 63,6
Sammenligning med Placebo ^b	P <0,001	P <0,001	NA	P <0,001	NA
Prosentvis endring fra baseline i sykdomsomfang ved slutten av behandlingen					
Gjennomsnitt (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 – maks	-100 – 200	-100 – 140	-100 – 130	-100 – 166,7	-100 – 140
Sammenligning med Placebo ^b	P = 0,016	P <0,001	NA	P <0,001	NA
Median tid til respons for respondere ved endt behandling					
Median (dager)	115,0	85,0	141	65,0	117,0
Sammenligning med Placebo ^c	P = 0,01	P <0,001	NA	P <0,001	NA
Delvis responsrate (symptomfri hud, nesten symptomfri hud eller mild sykdom)					
N (%)	207 (49,5 %)	254 (62,1 %)	74 (36,1 %)	NA	NA

a: Fra parvise kontinuitetskorrigererte kjiqvadratter vs. placebo basert på andel av respondentene.

- b: Fra ikke-parametrisk Kruskal Wallis-test vs. placebo basert på gjennomsnittlig endring fra baseline.
c: Fra log-ranktest vs. placebo basert på median tid til respons.

Behandlingstid

En longitudinell doseresponsanalyse av fase 3-studier (BAP00089, BAP001346 og BAP00091 – Cohort A) viste at når forsøkspersonene hadde klare eller nesten klare hender, var det ingen sammenheng mellom behandlingsvarigheten og sannsynligheten for tilbakefall. Derfor anbefales det å seponere behandlingen hos pasienter som har oppnådd symptomfrie eller nesten symptomfrie hender tidligere enn 24 uker (se pkt. 4.2). I de pivotale kliniske studiene fikk 67 % av personene som responderte på alitretinoinbehandling ikke tilbakefall av alvorlig sykdom 24 uker etter avsluttet behandling og ville derfor ikke være kandidater til gjentatt behandling i løpet av denne tidsperioden.

Gjentatt behandling

En re-behandlingsstudie (BAP00091 – Cohort A) undersøkte effekten og sikkerheten ved et andre behandlingsforløp hos pasienter som tidligere hadde respondert på behandlingen i BAP00089-studien, men som fikk tilbakefall. Pasientene ble randomisert til samme dose de fikk ved første behandling (10 eller 30 mg) eller placebo i forholdet 2:1 (N=70 alitretinoin, N=47 placebo). Resultatet antyder at pasienter som tidligere har respondert på alitretinoinbehandling, kan ha nytte av gjentatt behandling.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Alitretinoin er en forbindelse med lav oppløselighet, lav permeabilitet og med lav og varierende biotilgjengelighet. Alitretinoin absorberes ikke konsistent fra mage-tarmkanalen under faste. Den systemiske eksponeringen forbedres betydelig (> 2 ganger) når den tas med et måltid med høyt fettinnhold.

In vitro-data fra et gastrointestinalt system antyder at mengden av alitretinoin som er tilgjengelig for absorpsjon, varierer med fettinntaket (når det tas med et måltid med omtrent 25 % fett, er mengden som er tilgjengelig for absorpsjon mindre enn når det tas med et måltid med ~ 40 % eller ~ 60 % fett). Derfor bør alitretinoin gis sammen med et hovedmåltid én gang daglig, helst på samme tidspunkt på dagen for å maksimere eksponeringen.

Etter administrering av 30 mg alitretinoin én gang daglig med et måltid som inneholder omtrent 40 % fett, er median T_{maks} 4 timer, gjennomsnittlig C_{max} er 177 ng/ml, og gjennomsnittlig $AUC_{(0-\tau)}$ er 405 ng*time/ml.

Høyeste plasmakonsentrasjon (C_{max}) og eksponering (AUC) for alitretinoin øker med økende enkeltdoser i området 5 til 150 mg. AUC-verdiene av alitretinoin øker proporsjonalt med dosen for doser på 10 mg til 30 mg som tas én gang daglig. C_{max} av alitretinoin kan øke mindre enn proporsjonalt med økende dose.

Distribusjon

Alitretinoin er 99,1 % bundet til plasmaproteiner. Distribusjonsvolumet av alitretinoin er estimert til å være større enn det ekstracellulære volumet (>14 l), men mindre enn total mengde vann i kroppen.

Biotransformasjon

Alitretinoin metaboliseres av CYP2C9-, CYP2C8- og CYP3A4-isoenzymer for å danne 4-okso-alitretinoin. Begge forbindelsene gjennomgår isomerisering til tretinoin (eller isotretinoin) og deres 4-okso-metabolitter. Etter oral administrering av alitretinoin er 4-okso-alitretinoin den største observerte aktive sirkulerende metabolitten med en AUC som utgjør >70 % av AUC for morstoffet. Isomerer av alitretinoin (tretinoin, isotretinoin) og 4-okso-alitretinoin (4-okso-tretinoin og 4-okso-isotretinoin) utgjør en mindre andel, <12 % av eksponeringen for morstoffet. 4-okso-alitretinoin blir ytterligere glukuronidert og eliminert i urin. Det er ingen konsistente tidsavhengige endringer (verken induksjon eller akkumulering) i farmakokinetikken til alitretinoin eller dets målte metabolitter.

Eliminasjon

Alitretinoin er et endogent retinoid. Alitretinoinkonsentrasjoner går tilbake til endogene nivåer innen 2 til 3 dager etter stans i behandlingen.

Utskillelsen av en radiomerket dose av alitretinoin var komplett, hvor omtrent 94 % av dosen ble gjenvunnet i løpet av 14 dager. Radiomerket materiale ble hovedsakelig eliminert i urin som metabolitter (63 %, med <1 % som uendret morstoff) og med en mindre fraksjon (ca. 30 % med 1 % som uendret morstoff) i feces. Den hyppigst forekommende utskillelsesforbindelsen er glukuronid av 4-okso-alitretinoin, som utgjør 6,5 % av dosen i urin.

Eliminasjonshalveringstiden var i gjennomsnitt 9 timer for alitretinoin og 10 timer for 4-okso-alitretinoin.

Farmakokinetikk i spesielle populasjoner

Farmakokinetikken til alitretinoin og dets målte metabolitter i spesielle populasjoner (fedme, kjønn, alder og nedsatt nyrefunksjon) ble evaluert i en studie hos 32 personer med moderat til alvorlig CHE som fikk alitretinoin i 12 til 24 uker. Disse analysene viste:

Fedme

Økt kroppsvekt eller kroppsmasseindeks (BMI) resulterer ikke i klinisk signifikante endringer i eksponering for alitretinoin eller 4-okso-alitretinoin.

Kjønn

Det er ingen klinisk signifikante kjønnsrelaterte forskjeller i alitretinoin eller 4-okso-alitretinoin AUC og $C_{\max}$.

Eldre

Mens farmakokinetiske data for eldre personer er begrenset (n = 6 over 60 år og n = 3 over 65 år), ser det ikke ut til å være en sammenheng mellom økende alder og dosenormalisert AUC eller $C_{\max}$ av alitretinoin eller 4-okso-alitretinoin.

En longitudinell doseresponsmodell fra kliniske effektstudier viser at eldre forsøkspersoner (n = 126) har en tidligere og mer uttalt respons på behandlingen og har mindre sannsynlighet for tilbakefall, men vil med større sannsynlighet oppleve forhøyede triglyseridnivåer etter 12 til 16 ukers behandlingstid.

Nedsatt nyrefunksjon

Mens farmakokinetiske data hos personer med moderat nedsatt nyrefunksjon ikke er tilgjengelig, påvirkes ikke farmakokinetikken til alitretinoin av lett nedsatt nyrefunksjon, med en gjennomsnittlig AUC på 342 (område: 237-450) og 312 (195-576) ng*h/ml hos personer med en estimert kreatininclearance på henholdsvis 60-90 ml/min (n = 8) eller > 90 ml/min (n = 23), normalisert til en dose på 30 mg alitretinoin. $C_{\max}$ og AUC(0- τ) av 4-okso-alitretinoin kan være noe høyere hos personer med svakt nedsatt nyrefunksjon, selv om effekten er liten (< 20 %).

Ingen data er tilgjengelige for personer med alvorlig nedsatt nyrefunksjon ($CrCl$ <30 ml/min) eller terminal nyresykdom.

Nedsatt leverfunksjon

En farmakokinetikkstudie utført hos 8 personer med levercirrhose og Child-Pugh klasse A (mild, n = 6) eller B (moderat, n = 2) og hos 8 kjønn-, alders-, høyde- og vektmatchede friske personer viser at det ikke finnes klinisk relevante forskjeller mellom pasienter med nedsatt leverfunksjon og friske personer i $C_{\max}$ (gjennomsnittlig $\pm$ standardavvik [SD]: hhv. 101 $\pm$ 40 ng/ml vs 144 $\pm$ 40 ng/ml) eller AUC (gjennomsnittlig $\pm$ SD: hhv. 248 $\pm$ 116 ng/ml vs 314 $\pm$ 86 ng/ml, alitretinoin. $C_{\max}$ (gjennomsnittlig $\pm$ SD: 30 $\pm$ 20 ng/ml kontra henholdsvis 56 $\pm$ 25ng/ml) og AUC (gjennomsnittlig $\pm$ SD: hhv. 162 $\pm$ 82 ng / ml vs. 219 $\pm$ 49 ng/ml) av 4-okso-alitretinoin er lavere hos pasienter med nedsatt leverfunksjon.

Det er ingen tilgjengelige data for personer med alvorlig nedsatt leverfunksjon og begrensede data for pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon.

Alitretinoin's kinetikk er ikke studert hos pasienter under 18 år.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Akutt toksisitet

Som med andre retinoider var den akutte toksisiteten til alitretinoin lav hos mus og rotter. LD50 etter intraperitoneal administrering var >4000 mg/kg etter 24 timer og 1400 mg/kg etter 10 dager. Omtrentlig LD50 etter oral administrering hos rotter var 3000 mg/kg.

Kronisk toksisitet

Alitretinoin ble testet i langtidsstudier på opptil 9 måneder på hunder og 6 måneder på rotter. Tegn på toksisitet var doserelatert og forekom ved eksponeringer som ligner på human terapeutisk eksponering basert på AUC. Effektene var karakteristiske for retinoider (konsistente med hypervitaminose A) og var generelt spontant reversible.

Teratogenisitet

Som andre retinoider har alitretinoin vist seg å være teratogent *in vitro* og *in vivo*.

På grunn av alitretinoin's teratogene potensial må fertile kvinner følge strenge graviditetsforebyggende tiltak i løpet av og 1 måned etter behandling med alitretinoin (se pkt. 4.3, pkt. 4.4 og pkt. 4.6).

Fertilitet

Alitretinoin ble testet i en studie om fertilitet og tidlig embryonal utvikling hos rotter. Det ble ikke observert effekter på reproduksjonsparametere for menn eller kvinner ved den høyest testede dosen som nådde lignende plasmakonsentrasjon som den som ble observert hos mennesker.

Som med andre retinoider ble reversible effekter på mannlige reproduktive organer observert hos forsøksdyr i form av forstyrret spermatogenese og assosierte degenerative lesjoner av testiklene. Sikkerhetsmarginen hos hunder med hensyn til det toksisitetsfrie nivået for mannlige reproduktive organer var 1-6 for en menneskelig dose på 30 mg.

Mutagenitet

I *in vitro*- eller *in vivo*-tester har alitretinoin vist seg ikke å være mutagent.

Karsinogenitet

Alitretinoin ble testet i 2-års karsinogenitetsstudier på rotter og mus. Doserelatert retinoidspesifikk toksisitet ble sett ved høyere doser, men intet kreftfremkallende potensial ble observert.

Fototoksitet

Alitretinoin ble funnet å være fototoksisk *in vitro* og *in vivo*.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpstoffer

Kapselfyll:	Soyabønneolje, rensed
	Soyabønneolje, delvis hydrogenert
	Vegetabilsk olje, hydrogenert
	Glyserolmonostearat
	Triglyserider av middels kjedelengde
	All-rac- α -tokoferol

Kapselskall:	
10 mg kapsel:	Gelatin
	Glyserol

Sorbitol
Titandioksid (E 171)
Rødt jernoksid (E 172)
Gult jernoksid (E 172)
Svart jernoksid (E 172)
Vann

30 mg kapsel: Gelatin
Glyserol
Sorbitol
Titandioksid (E 171)
Gult jernoksid (E 172)
Vann

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Gjennomsiktige blisterbrett av PVC/PVDC/aluminium.

Pakningsstørrelser:

30, 40, 60, 90 og 100 myke 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: 19-12741

30 mg: 19-12742

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

07.04.2020

10. OPPDATERINGSDATO:

07.04.2020