

1. LEGEMIDLETS NAVN

Toctino 10 mg myke kapsler

Toctino 30 mg myke kapsler

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver myk kapsel inneholder 10 mg alitretinoin.

Hver myk kapsel inneholder 30 mg alitretinoin.

Hjelpestoffer med kjent effekt:

Soyaolje. Hver 10 mg kapsel inneholder 176,50 mg soyaolje.

Soyaolje. Hver 30 mg kapsel inneholder 282,40 mg soyaolje.

Sorbitol. Hver 10 mg kapsel inneholder 20,08 mg sorbitol.

Sorbitol. Hver 30 mg kapsel inneholder 25,66 mg sorbitol.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Kapsel, myk

10 mg: brun, oval kapsel, ca. 11 mm lang og 7 mm bred, merket med "A1"

30 mg: Rød-brun, oval kapsel, ca. 13 mm lang og 8 mm bred, merket med "A3".

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Toctino er indisert for bruk hos voksne som har alvorlig kronisk håndeksem som ikke responderer på behandling med sterke topikale kortikosteroider.

Pasienter som hovedsakelig har hyperkeratotisk eksem vil trolig få en bedre effekt av behandlingen enn de hvis eksem hovedsakelig er av pomfolyks karakter (se pkt. 5.1).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Toctino skal bare forskrives av dermatologer, eller leger som har erfaring med bruk av systemiske retinoider og som har full forståelse for risikoene forbundet med systemisk retinoidbehandling og kravene som stilles til overvåking. Resepter på Toctino til kvinner i fertil alder skal være begrenset til 30 dagers behandling og fortsatt behandling krever ny resept. Ideelt sett skal graviditetstesting, utstedelse av resept og utlevering av Toctino skje samme dag.

Anbefalt dose for Toctino er 10 mg eller 30 mg én gang daglig.

Anbefalt startdose for Toctino er 30 mg én gang daglig. En dosereduksjon til 10 mg én gang daglig kan vurderes hos pasienter med uakseptable bivirkninger ved 30 mg dosen. Studier som undersøker daglige doser på 10 mg og 30 mg, viste at begge doser fjernet eksemet. Dosen på 30 mg ga en hurtigere respons og høyere responsgrad. Den daglige dosen på 10 mg ble forbundet med færre bivirkninger (se pkt 5.1).

Varigheten av behandlingen

En behandling med Toctino kan vare i 12 til 24 uker, avhengig av respons. Det anbefales å avslutte behandlingen hos pasienter som har oppnådd eksemfrie eller nesten eksemfrie hender tidligere enn 24 uker (se pkt. 5.1). Det skal også vurderes å avslutte behandlingen for pasienter som fortsatt har alvorlig sykdom etter de første 12 ukene med kontinuerlig behandling.

Gjentatt behandling

Ved tilbakefall kan pasienter ha nytte av flere behandlinger med Toctino (se pkt. 5.1).

Administrasjonsmåte

Kapslene bør tas sammen med et hovedmåltid, én gang daglig, fortrinnsvis på samme tidspunkt hver dag (se pkt. 5.2).

Toctino skal ikke forskrives hvis pasientens eksem kan kontrolleres i tilstrekkelig grad med standardtiltak, inkludert beskyttelse av huden, unngåelse av allergener og irriterende stoffer samt behandling med sterke, topikale kortikosteroider.

Pediatrik populasjon

Toctino anbefales ikke til bruk hos pasienter under 18 år.

Nedsatt nyrefunksjon

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

Toctino er ikke anbefalt til bruk hos pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon siden det ikke foreligger tilstrekkelige data (se pkt. 5.2).

Ingen dosejusteringer er nødvendig for pasienter med lett nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 5.2).

Nedsatt leverfunksjon

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

Eldre

Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter over 65 år (se pkt. 5.2).

4.3 Kontraindikasjoner

Graviditet er en absolutt kontraindikasjon ved behandling med Toctino (se pkt. 4.6).

Toctino er kontraindisert hos kvinner i fertil alder med mindre alle betingelsene i det graviditetsforebyggende programmet (Pregnancy Prevention Programme) er oppfylt (se pkt. 4.4).

Toctino inneholder soyaolje. Pasienter som er overfølsomme mot jordnøtter (peanøtter), soya eller som har sjelden, arvelig fruktoseintoleranse skal ikke ta dette legemidlet.

Toctino er kontraindisert hos ammende kvinner.

Toctino er også kontraindisert hos pasienter

- med leverinsuffisiens
- med alvorlig nyreinsuffisiens
- med ubehandlet hyperkolesterolemi
- med ubehandlet hypertriglyseridemi
- med ubehandlet hypotyreoidisme
- med hypervitaminose A
- med hypersensitivitet enten overfor alitretinoin, overfor andre retinoider eller noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1, særlig ved allergi mot jordnøtter (peanøtter) eller soya.
- som samtidig behandles med tetracykliner (se pkt. 4.5)

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Teratogene effekter

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

Toctino er strengt kontraindisert hos:

- Gravide kvinner
- Fertile kvinner, med mindre alle betingelser i programmet for forebygging av graviditet er oppfylt

Graviditetsforebyggende program

Dette legemidlet er TERATOGENT.

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

- Toctino er indisert for bruk hos voksne med alvorlig kronisk håndeksem som ikke responderer på behandling med potente topikale kortikosteroider (se pkt. 4.1).
- Potensialet for graviditet må vurderes hos alle kvinnelige pasienter.
- Hun forstår den teratogene risikoen.
- Hun forstår behovet for strenge, månedlige kontroller.
- Hun forstår og aksepterer behovet for effektiv prevensjon, uten avbrudd, 1 måned før behandlingen startes, så lenge behandlingen varer og i 1 måned etter at behandlingen er avsluttet. Minst én svært effektiv prevensjonsmetode (dvs. en bruker-uavhengig type), eller to komplementære bruker-avhengige former for prevensjon skal benyttes.
- Individuelle omstendigheter skal vurderes i hvert tilfelle når man velger prevensjonsmetode. Pasienten skal involveres i diskusjonen for å sørge for hennes engasjement og etterlevelse med de valgte metodene.
- Selv om hun har amenoré, må hun følge alle rådene om effektiv prevensjon.
- Hun er informert om og forstår de potensielle konsekvensene av graviditet og behovet for raskt å ta kontakt med lege hvis det foreligger risiko for graviditet eller hvis hun kan være gravid.
- Hun forstår behovet og godtar å gjennomgå regelmessig graviditetstesting før, ideelt sett månedlig under behandling og 1 måned etter avsluttet behandling.
- Hun har bekreftet at hun har forstått farene og nødvendige forsiktighetsregler forbundet med bruken av alitretinoin.

Disse betingelsene gjelder også kvinner som for øyeblikket ikke er seksuelt aktive, med mindre den som forskriver legemidlet mener det er overbevisende grunn til å anta at det ikke foreligger risiko for graviditet.

Forskrivende lege må forsikre seg om at:

- Pasienten overholder betingelsene for forebygging av graviditet som oppgitt ovenfor og bekrefter at hun har tilstrekkelig forståelse av situasjonen.
- Pasienten har bekreftet ovennevnte betingelser.
- Pasienten forstår at hun må konsekvent og korrekt bruke en svært sikker prevensjonsmetode (dvs. en bruker-uavhengig form) eller to komplementære bruker-avhengige metoder i minst 1 måned før oppstart av behandling, og fortsette å bruke effektiv prevensjon gjennom hele behandlingsperioden og i minst 1 måned etter seponering av behandling.
- Negative resultater av graviditetstest foreligger før, under og 1 måned etter avsluttet behandling. Datoene og resultatene av graviditetstestene bør dokumenteres.

Hvis en kvinne som blir behandlet med alitretinoin blir gravid, må behandlingen seponeres og pasienten bør henvises for evaluering og rådgivning hos en lege som er spesialisert på eller har erfaring med fosterskader av medikamenter.

Hvis graviditet oppstår etter avsluttet behandling, foreligger fortsatt en risiko for sterke og alvorlige misdannelser hos fosteret. Denne risikoen vedvarer til produktet har blitt fullstendig eliminert, som er innen én måned etter endt behandling.

Prevensjon

Kvinnelige pasienter må få omfattende informasjon om forebygging av graviditet og bør henvises til prevensjonsrådgivning hvis de ikke benytter effektiv prevensjon. Hvis den forskrivende lege ikke er i posisjon til å gi slik informasjon bør pasienten henvises til relevant helsepersonell.

Som minstekrav må fertile kvinnelige pasienter benytte minst ett svært effektivt prevensjonsmiddel (dvs. en bruker-uavhengig form), eller to komplementære bruker-avhengige former for prevensjon. Prevensjon skal brukes i minst 1 måned før oppstart av behandling, gjennom hele behandlingen og fortsette i minst 1 måned etter at behandling med alitretinoin er avsluttet, selv hos pasienter med amenoré.

Individuelle forhold skal evalueres i hvert tilfelle når man velger prevensjonsmetode. Pasienten må involveres i diskusjonen for å garantere hennes engasjement og etterlevelse med de valgte metodene.

Graviditetstesting

I henhold til lokal praksis, anbefales graviditetstester under medisinsk tilsyn med minimumsensitivitet på 25 mIE/ml, utført på følgende måte:

Før behandling startes

Minst én måned etter pasienten har startet å bruke prevensjon, og kort tid (helst noen få dager) før den første administrasjonen, bør pasienten gjennomgå en medisinsk overvåket graviditetstest. Denne testen skal forsikre at pasienten ikke er gravid når hun starter behandling med alitretinoin.

Oppfølgingskonsultasjoner

Oppfølgingskonsultasjoner bør gjennomføres med jevnlige intervaller, ideelt sett månedlig. Behovet for gjentatte medisinsk overvåkede graviditetstester hver måned bør bestemmes etter lokal praksis, inkludert hensyn til pasientens seksuelle aktivitet, senere menstruasjonsanamnese (unormal menstruasjon, manglende menstruasjon eller amenoré) og prevensjonsmetode. Når indisert, bør oppfølgingsgraviditetstester utføres på dagen for den forskrivende konsultasjonen eller tidligst 3 dager før konsultasjonen hos forskrivende lege.

Slutten på behandlingen

Kvinner bør gjennomgå en siste graviditetstest 1 måned etter avsluttet behandling.

Forskrivnings- og utleveringsrestriksjoner

For kvinner i fertil alder bør resepter på Toctino ideelt sett være begrenset til 30 dagers behandling for å støtte opp om regelmessig oppfølging, inkludert graviditetstesting og overvåking. Ideelt sett skal graviditetstesting, utstedelse av resept og utlevering av Toctino skje på samme dag.

Denne månedlige oppfølgingen vil gjøre det mulig å sikre at regelmessig graviditetstesting og overvåking utføres, og at pasienten ikke er gravid før hun får neste medisineringscyklus.

Mannlige pasienter

Tilgjengelige data indikerer at nivået som gravide kvinner eksponeres for fra sæden til pasienter som får Toctino, ikke er i tilstrekkelig mengde til å assosieres med teratogene effekter av Toctino. Basert på ikke-kliniske funn, kan mannlig fruktbarhet reduseres ved behandling med Toctino (se pkt. 5.3). Mannlige pasienter bør minnes om at de ikke må dele sine medisiner med noen, spesielt ikke med kvinner.

Ytterligere forsiktighetsregler

Pasienter bør instrueres om at de aldri skal gi dette legemidlet til noen annen, og returnere alle ubrukte kapsler til apoteket etter endt behandling.

Pasienter bør ikke gi blod under behandling og i 1 måned etter endt behandling med alitretinoin på grunn av den potensielle risikoen for fosteret til en gravid transfusjonsmottaker.

Opplæringsmateriale

For å hjelpe forskrivende leger, farmasøyter og pasienter til å unngå at fosteret eksponeres for alitretinoin, vil innehaver av markedsføringstillatelsen sørge for opplæringsmateriale for å understreke advarslene om teratogenisiteten til alitretinoin, for å gi råd om prevensjon før behandling startes og for å gi veiledning om behovet for graviditetstesting.

Legen bør gi fullstendig pasientinformasjon om den teratogene risikoen og de strenge prevensjonstiltakene som er angitt i det graviditetsforebyggende programmet til alle pasienter, både mannlige og kvinnelige.

Psykiske lidelser

Depresjon, forverring av depresjon, angst, aggresjonstendenser, humørforandringer, psykotiske symptomer, og svært sjeldent selvmordstanker, selvmordsforsøk og selvmord er rapportert hos pasienter behandlet med systemiske retinoider, herunder alitretinoin (se pkt. 4.8). Spesiell varsomhet må utvises hos pasienter med en tidligere depresjon og alle pasienter skal følges opp for tegn på depresjon, og henvises til hensiktsmessig behandling om nødvendig. Før initiering av Toctino og ved hvert besøk under behandlingen, skal pasienter spørres om psykiske lidelser, depresjon eller humørforstyrrelser. Pasienter bør avslutte behandling med Toctino dersom de utvikler depresjon, humørforstyrrelser, psykoser eller aggresjon. Seponering av Toctino kan imidlertid være utilstrekkelig for å lindre symptomer og videre psykiatrisk eller psykologisk evaluering kan derfor være nødvendig. Bevissthet om dette blant familie og venner kan være til hjelp for å oppdage forverringer av den mentale helsen.

UV-lys

Effektene av UV-stråling forsterkes med retinoid-behandling. Derfor bør pasienter unngå sterk eksponering for sollys og bruk av sollamper uten tilsyn. Når et solbeskyttelsesprodukt er nødvendig, bør det benyttes en solfaktor på minst SPF 15.

Hud- og underhudssykdommer

Pasienter som får tørr hud og tørre lepper bør rådes til å bruke fuktighetssalve eller -krem, eller leppepomade.

Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett

Behandling med andre systemiske retinoider er blitt forbundet med benendringer inkludert prematur lukning av epifyse, hyperostose og forkalkning av sener og bånd.

Myalgi, artralgi og økte verdier av kreatininfosfokinase i serum er observert hos pasienter behandlet med alitretinoin.

Øyesykdommer

Behandling med alitretinoin er forbundet med tørre øyne. Symptomene forsvinner vanligvis etter endt behandling. Tørre øyne kan lindres ved å bruke en smørende øyesalve eller ved bruk av kunstig tårevæske. Intoleranse overfor kontaktlinser kan forekomme. Det kan gjøre det nødvendig for pasienten å bruke briller under behandling.

Behandling med systemiske retinoider er assosiert med korneal uklarhet og keratitt. Redusert nattnattsyn er observert hos pasienter behandlet med alitretinoin. Disse effektene forsvinner vanligvis etter endt behandling.

Pasienter som får synsproblemer bør henvises til oftalmolog. Det kan bli nødvendig å avslutte behandling med alitretinoin.

Benign intrakraniell hypertensjon

Behandling med systemiske retinoider, inkludert alitretinoin, er assosiert med forekomsten av benign intrakraniell hypertensjon, hvorav noen involverte samtidig bruk av tetracykliner (se pkt. 4.3 og 4.5). Tegn og symptomer på benign intrakraniell hypertensjon omfatter hodepine, kvalme og oppkast, synsforstyrrelser og papillødem. Pasienter som utvikler tegn på benign intrakraniell hypertensjon bør straks avbryte behandling med alitretinoin.

Lipidmetabolisme

Alitretinoin er blitt assosiert med en økning i nivåer av plasmakolesterol og triglyserider. Serumkolesterol og triglyserider (fastende verdier) bør overvåkes. Behandling med alitretinoin bør opphøre hvis hypertriglyseridemi ikke kan kontrolleres på et akseptabelt nivå.

Pankreatitt

Toctino-behandlingen skal avsluttes dersom symptomer på pankreatitt oppstår (se pkt. 4.8). Triglyseridnivåer på mer enn 800 mg/dl (9 mmol/l) er av og til assosiert med akutt pankreatitt, som kan være fatal.

Skjoldbruskkjertelens funksjon

Endringer i tester av skjoldbruskkjertelfunksjonen er observert hos pasienter som får alitretinoin, som oftest sett som en reversibel reduksjon i nivåene av tyreostimulerende hormon (TSH) og T4 [fritt tyroksin].

Sykdommer i lever og galleveier

Behandling med andre systemiske retinoider er blitt assosiert med transiente og reversible økninger i levertransaminaser. Ved vedvarende klinisk relevant forhøyelse av transaminasenivåene, bør det vurderes å redusere dosen eller avbryte behandling.

Gastrointestinale sykdommer

Systemiske retinoider, inkludert alitretinoin, er blitt assosiert med inflammatorisk tarmsykdom (inkludert regional ileitt) hos pasienter uten tidligere historie med intestinale sykdommer. Hvis alvorlig diaré observeres, bør IBD-diagnose vurderes og behandling med alitretinoin bør øyeblikkelig avbrytes.

Allergiske reaksjoner

Anafylaktiske reaksjoner har vært rapportert i sjeldne tilfeller med systemiske retinoider, i noen tilfeller etter tidligere topisk eksponering for retinoider. Allergiske hudreaksjoner rapporteres sjeldent. Alvorlige tilfeller av allergisk vaskulitt, ofte med purpura (blodutredelser og røde flekker) på ekstremitetene og ekstrakutan involvering er rapportert. Når det oppstår alvorlige allergiske reaksjoner, må behandling avbrytes og pasienten må overvåkes nøye.

Høyrisikopasienter

Hos pasienter med diabetes, fedme, kardiovaskulære risikofaktorer eller forstyrrelse i lipidmetabolismen som behandles med alitretinoin, kan det være nødvendig med hyppigere kontroll av serumverdier for lipider og/eller blodsukker.

Sorbitol

Toctino kapsler inneholder sorbitol. Pasienter med sjelden og arvelig fruktoseintoleranse skal ikke bruke dette legemidlet.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Farmakokinetisk interaksjon

Alitretinoin omdannes av 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 av alitretinoin og derfor bør en dosereduksjon til 10 mg vurderes. Effektene av andre hemmere av CYP3A4 er ikke studert.

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

Simvastatin påvirker ikke farmakokinetikken til alitretinoin.

Ingen farmakokinetiske interaksjoner ble observert da alitretinoin ble administrert samtidig med cyklosporin.

Effekten av alitretinoin på farmakokinetikken til andre legemidler

Alitretinoin kan øke eksponeringen av CYP2C8 substrater. Derfor er samtidig administrering med amidaron (et CYP2C8-substrat med lang halveringstid og smal terapeutisk indeks) ikke anbefalt. Forsiktighet bør utvises dersom alitretinoin blir gitt samtidig med andre legemidler som er substrater for CYP2C8 (f.eks. paklitaksel, rosiglitazon, repaglinid).

En reduksjon av plasmanivåene på <25 % for simvastatin og simvastatinsyre ble observert ved samtidig administrasjon med alitretinoin. Effektene på andre lignende legemidler er ikke studert.

Alitretinoin påvirker ikke farmakokinetikken til ketakonazol eller cyklosporin.

Farmakodynamiske interaksjoner

Pasienter bør ikke ta vitamin A eller andre retinoider samtidig, på grunn av risikoen for hypervitaminose A.

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

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Graviditet er en absolutt kontraindikasjon ved behandling med Toctino (se pkt. 4.3). Hvis graviditet forekommer til tross for at det graviditetsforebyggende programmet er fulgt under behandling med Toctino eller i måneden etter at behandlingen er opphørt, foreligger det høy risiko for svært alvorlig misdannelse av fosteret.

Alitretinoin er et retinoid og er derfor sterkt teratogent. Misdannelsene hos fosteret som er knyttet til eksponering for retinoider inkluderer misdannelser i sentralnervesystemet (hydrocefalus, misdannelser/avvik i cerebellum, mikrokefali), facial dysmorf, ganespalte, misdannelser av ytre øre (manglende ytre øre, små eller manglende ytre øreganger), abnormiteter i øyet (mikroftalmi), kardiovaskulære misdannelser (konotrunkale misdannelser som for eksempel Fallots tettrade, transposisjon av store kar, septumdefekter), misdannelser av thymus og parathyroidea. Det er også økt frekvens 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 bivirkninger hos det eksponerte barnet, er alitretinoin kontraindisert hos kvinner som ammer.

Fertilitet

Små mengder alitretinoin (over endogene nivåer) er blitt detektert i sæden hos noen friske frivillige som får 40 mg alitretinoin, og akkumulering av legemidlet i sæd er ikke forventet. Hvis fullstendig vaginal absorpsjon antas, ville disse mengdene ha en ubetydelig effekt på de endogene plasmanivåene til den kvinnelige partneren eller et foster, og medfører derfor tilsynelatende ingen risiko for fosteret

hvis partneren er gravid. Basert på ikke-kliniske funn, kan mannlig fruktbarhet hemmes ved behandling med Toctino (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Redusert nattsyn er rapportert hos pasienter behandlet med alitretinoin og andre retinoider. Pasienter bør informeres om dette potensielle problemet og bes utvise forsiktighet når de kjører bil eller bruker maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sikkerhet og effekt av Toctino hos pasienter med alvorlig kronisk håndeksem (CHE) som ikke har respondert på behandling med potente topikale kortikosteroider har blitt evaluert i to randomiserte dobbelt blinde, placebo-kontrollerte kliniske studier (se pkt. 5.1.).

Bivirkningene som er observert oftest under behandling med alitretinoin 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 endrede laboratorieverdier bestående 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 tyreoidestimulerende hormon (TSH, 30 mg: 8,4 %, 10 mg: 6,0 %) og reduserte nivåer av fri T4 (30 mg: 10,5 %, 10 mg: 2,9%). Disse reversible bivirkningene er doseavhengige og kan derfor lindres med 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 (< 1/10000)	Ikke kjent
Sykdommer i blod og lymfatiske organer		Anemi, økt jernbindingskapasitet, redusert antall monocytter, økt antall trombocytter				
Forstyrrelser i immunsystemet						Anafylaktiske reaksjoner, hypersensitivitet
Endokrine sykdommer		Redusert TSH, redusert fri T4				
Psykiatriske lidelser				Depresjon, forverring av depresjon, tendens til aggressivitet, angst, humørsvingninger	Selv mord, selvmordsforsøk, tanker om selvmord, psykotiske lidelser, unormal oppførsel	
Nevrologiske sykdommer	Hodepine	Svimmelhet		Benign intrakraniell hypertensjon		

	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 (< 1/10000)	Ikke kjent
Øyesykdommer		Konjunktivitt, tørre øyne, irritasjon i øyne	Uklart syn, katarakt			Svekket mørkesyn
Sykdommer i øre og labyrint		Tinnitus				
Karsykdommer		Rødming, hypertensjon		Vaskulitt		
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum			Epistakse			
Gastro-intestinale sykdommer		Kvalme, tørr munn, oppkast	Dyspepsi			Inflammasjonisk tarmsykdom
Sykdommer i lever og galleveier		Økte transaminaser ¹⁾				
Hud- og underhudssykdommer		Tørr hud, tørre lepper, cheileitt, eksem ¹⁾ , dermatitt ¹⁾ , erytem, alopesi	Pruritus, utslett, flassing av hud, asteatotisk eksem	Neglforandringer, fotosensitivitetsreaksjon, endret hårtekstur		
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett		Artralgi ¹⁾ , myalgi ¹⁾	Eksostose (hyperostose), ankyloserende spondylitt			
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet		Utmattelse				Perifert ødem
Undersøkelser	Hypertriglyseridemi, redusert high density lipoprotein, hyperkolesterolemi	Økt kreatininfosfokinase i blodet				

¹⁾ Den totale forekomsten av bivirkninger var ikke høyere enn de som var observert i tilsvarende placebo-gruppe.

Følgende bivirkninger er ikke observert i kliniske forsøk med alitretinoin, men er observert med andre retinoider: diabetes mellitus, fargeblindhet (svekket fargesyn) og intoleranse mot kontaktlinser (se pkt. 4.4).

Endringer i benmineralisering og ekstra-ossøs forkalkning er blitt assosiert med systemisk retinoidbehandling. I kliniske studier med alitretinoin, var degenerative forandringer i ryggspylen og forkalkninger i ligamenter hyppige funn hos pasienter med kronisk håndeksem før behandling

(behandlingsstart), med en mindre progresjon hos et lite antall pasienter under behandling. Disse observasjonene var i samsvar med aldersavhengige degenerative forandringer. Evalueringer av benteitet (DXA) indikerte ikke noen doseavhengig effekt på benmineralisering.

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 har vært administrert i onkologiske kliniske studier i doser på mer enn 10 ganger den terapeutiske dosen som er gitt for kronisk håndeksem. De observerte bivirkningene var i samsvar med retinoid toksisitet og inkluderte sterk hodepine, diaré, ansiktsrødming, hypertriglyseridemi. Disse effektene var reversible.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Diverse dermatologiske midler
ATC-kode: D11A H04

Virkningsmekanisme

Den farmakologiske virkningen av retinoider kan forklares ved deres effekter på celleproliferasjon, celledifferensiering, apoptose, angiogenese, keratinisering, sebumproduksjon og immunmodulering. I motsetning til andre retinoider, som er spesifikke agonister for enten RAR- eller RXR-reseptorer, bindes alitretinoin til medlemmer av begge reseptorfamilier. Virkningsmekanismen for alitretinoin ved kronisk håndeksem er ukjent. Alitretinoin har vist immunmodulerende og antiinflammatoriske effekter som er relevante for hudinflamasjon. Alitretinoin undertrykker produksjonen av kjemokiner som er involvert i rekrutteringen av leukocytter til steder med hudinflamasjon, reduserer ekspansjonen av T-lymfocytter og antigenpresenterende celler, og hemmer effekt på celledifferensiering. CXCR3-ligander og CCL20-kjemokiner, uttrykt i eksematøse hudlesjoner, blir nedregulert av alitretinoin i cytokin-stimulerte keratinocytter og endoteliale celler i huden. Videre undertrykker alitretinoin ekspansjon av cytokin-aktiverte leukocytter og antigenpresenterende celler.

Det er observert at alitretinoin bare minimalt påvirker utskillelsen av sebum hos mennesker.

Klinisk effekt

Sikkerhet og effekt av Toctino hos pasienter med alvorlig kronisk håndeksem (CHE) som ikke responderer på behandling med potente topikale kortikosteroider er evaluert i to randomiserte, dobbeltblinde, placebokontrollerte fase 3-studier.

Det primære endepunktet i disse studiene var andelen pasienter som oppnådde Physicians Global Assessment (PGA)-evalueringer av eksemfrie eller nesten eksemfrie hender etter endt behandling (se Tabell 1). Behandlingens varighet var 12 til 24 uker.

BAP00089 studien (BACH) ble gjennomført i Europa og Canada, og inkluderte 1032 pasienter med alvorlig CHE, som ikke hadde hatt noen effekt eller kun forbigående effekt (først forbedring og deretter forverring av sykdommen til tross for vedvarende behandling) av potente, topikale kortikosteroider eller var intolerante overfor sterke topikale kortikosteroider. Alle fenotyper av CHE ble inkludert: ca 30 % av pasientene hadde kun hyperkeratotisk CHE, mens majoriteten av pasientene hadde flere fenotyper. Praktisk talt alle pasienter hadde tegn til hudinflamasjon, bestående av erytem og/eller vesikler. Behandling med alitretinoin førte til en betydelig høyere andel av pasienter med

eksemfrie/nesten eksemfrie hender, sammenlignet med placebo. Responsen var doseavhengig (se Tabell 1).

Sekundære endepunkter inkluderte andelen av pasienter med partiell respons (som i det minste oppnådde en mild lidelse), tid til respons (oppnåelse av eksemfrie til nesten eksemfrie hender), reduksjon i modifisert total lesjon symptomskår (mTLSS), pasientens totale vurdering (PaGA) av sykdommens alvorlighetsgrad, og reduksjon av grad av sykdom (se Tabell 1).

Den andre studien, BAP001346 (HANDEL) ble gjennomført i USA og inkluderte 596 pasienter med alvorlig CHE uten respons eller en forbigående respons (først forbedring og deretter forverring av sykdommen til tross for vedvarende behandling) på behandling med potente topikale kortikosteroider, eller som var intolerante for potente topikale kortikosteroider. Pasientene ble ansett å ikke respondere dersom 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 studie behandling til første eksemfri til nesten eksemfri PGA-vurdering), reduksjon i modifisert total lesjon symptomskår (mTLSS), pasientens totale vurdering (PaGA) av sykdomsgraden, og reduksjon av sykdomsomsfang ved fullført studiebehandling (se Tabell 1).

Tabell 1 Resultater: Primære og sentrale sekundære endepunkter

Primært endepunkt	BAP00089 (BACH)			BAP01346 (HANDEL)	
	10 mg	30 mg	Placebo	30 mg	Placebo
ITT Populasjon	N = 418	N = 409	N = 205	N = 298	N = 298
PGA ved fullført studiebehandling n (%)					
Total respons	115 (27,5 %)	195 (47,7 %)	34 (16,6 %)	118 (39,6 %)	44 (14,8 %)
Eksemfri	39 (9,3 %)	90 (22,0 %)	6 (2,9 %)	58 (19,5 %)	14 (4,7 %)
Nesten eksemfri	76 (18,2 %)	105 (25,7 %)	28 (13,7 %)	60 (20,1 %)	30 (10,1 %)
Sammenlignet med placebo ^a	P = 0,004	P <0,001	NA	P <0,001	NA
Sekundære endepunkter					
PaGA ved fullført studiebehandling n (%)					
Eksemfri eller nesten eksemfri	101 (24,2 %)	163 (39,9 %)	31 (15,1 %)	117 (39,3 %)	41 (13,8 %)
Sammenlignet med placebo ^a	P = 0,013	P <0,001	NA	P <0,001	NA
Prosentvis endring fra baseline mTLSS ved fullført studiebehandling					
Gjennomsnittlig (STD)	-50,79 (36,13)	-60,80 (38,58)	-37,30 (37,65)	-53,99 (40,16)	-29,86 (37,83)
Median	-56,25	-75,0	-38,68	-67,70	-24,40
Min – Max	-100 – 66,7	-100 – 175	-100 – 72,7	-100 – 60	-100 – 63,6
Sammenlignet med placebo ^b	P <0,001	P <0,001	NA	P <0,001	NA
Prosentvis endring fra baseline i sykdomsomsfang ved fullført studiebehandling					
Gjennomsnittlig (STD)	-40,01 (49,57)	-54,15 (46,89)	-31,93 (45,56)	-46,56 (53,75)	-24,20 (48,21)
Median	-50,0	-75,0	-33,33	-62,50	-18,20
Min – Max	-100 – 200	-100 – 140	-100 – 130	-100 – 166,7	-100 – 140
Sammenlignet med placebo ^b	P = 0,016	P <0,001	NA	P <0,001	NA
Median tid til respons for responderende pasienter ved fullført studiebehandling					
Median (dager)	115,0	85,0	141	65,0	117,0
Sammenlignet med placebo ^c	P = 0,01	P <0,001	NA	P <0,001	NA
Partiell responsgrad (eksemfri, nesten eksemfri eller mild lidelse)					
N (%)	207 (49,5 %)	254 (62,1 %)	74 (36,1 %)	NA	NA

a: Fra parvis kontinuitet korrigeret "chi-square tests" versus placebo basert på andelen respondere.

b: Fra ikke-parametrisisk Kruskal Wallis test versus placebo basert på gjennomsnittlig endring fra baseline.

c: Fra Log Rank Test versus placebo basert på median tid til respons.

Varigheten av behandlingen

En longitudinell dose respons analyse av fase 3 studiene (BAP00089, BAP001346, & BAP00091 – Cohort A) viste at når pasientene først var blitt eksemfrie eller nesten eksemfrie, var det ingen sammenheng mellom varigheten på behandlingen og sannsynligheten for tilbakefall. Det er derfor anbefalt å avslutte behandlingen hos pasienter som har oppnådd eksemfrie eller nesten eksemfrie hender før behandlingen har vart i 24 uker (se pkt. 4.2). I de pivotale kliniske studiene fikk 67 % av pasientene som responderte på alitretinoin behandlingen, ikke tilbakefall til alvorlig lidelse innen 24 uker etter at behandlingen ble avsluttet og ville derfor ikke være kandidater til gjentatt behandling innenfor den tidsperioden.

Gjentatt behandling

En re-behandlingsstudie (BAP00091 – Cohort A) undersøkte virkningen og sikkerheten av behandling nummer 2 hos pasienter som tidligere responderte på behandlingen i BAP00089 studien, men fikk

tilbakefall. Pasientene ble randomisert til samme dose som de fikk i den innledende behandlingen (10 eller 30 mg) eller til placebo i forholdet 2:1 (N=70 alitretinoin, N=47 placebo). Resultatet tyder på at pasienter som tidligere responderte på alitretinoin behandling kan ha nytte av gjentatt behandling.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Alitretinoin er en forbindelse med lav oppløselighet, liten permeabilitet og med lav og varierende biotilgjengelighet. Alitretinoin blir ikke konsistent absorbert fra mage- og tarmkanalen under faste. Den systemiske eksponeringen øker vesentlig (>2-ganger) når den tas sammen med et fettrikt måltid.

In vitro data fra det gastrointestinale systemet tyder på at mengden alitretinoin tilgjengelig for absorpsjon varierer med fettinntaket (gitt med et måltid med ca 25 % fett er mengden tilgjengelig for absorpsjon mindre enn gitt med et måltid med ~40 % eller ~60 % fett). Alitretinoin bør derfor tas med et hovedmåltid en gang daglig fortrinnsvis på samme tid av dagen for å gi høyest mulig eksponering.

Etter administrasjon av alitretinoin 30 mg en gang daglig med et måltid som inneholdt ca. 40 % fett, er median T_{max} 4 timer, gjennomsnittlig C_{max} er 177 ng/ml og gjennomsnittlig $AUC_{(0-\infty)}$ er 405 ng*/ml.

Peak plasmakonsentrasjoner (C_{max}) og eksponering (AUC) for alitretinoin øker med økende enkelt doser i området 5 til 150 mg. AUC-verdiene for alitretinoin øker proporsjonalt med dosen ved en gang daglig dosering på 10 mg til 30 mg. C_{max} for alitretinoin kan øke mindre enn proporsjonalt med økende dose.

Distribusjon

99,1 % av alitretinoin bindes til plasmaproteiner. Distribusjonsvolumet av alitretinoin er estimert 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 til 4-okso-alitretinoin. Begge forbindelsene gjennomgår isomerisering til tretinoin (eller isotretinoin) og deres 4-okso metabolitter. Etter oral administrasjon av alitretinoin er 4-okso-alitretinoin den største, observerte, sirkulerende, aktive metabolitten med en AUC som utgjør >70 % av AUC for morsubstansen. Isomerene til alitretinoin (tretinoin, isotretinoin) og 4-okso-alitretinoin (4-okso-tretinoin og 4-okso-isotretinoin) er små og utgjør <12 % av eksponeringen for morsubstansen. 4-okso-alitretinoin blir videre glukuronidert og skilles ut i urin.

Det er ingen konsistente tidsavhengige endringer (verken for induksjon eller akkumulasjon) i farmakokinetikken til alitretinoin eller dens andre metabolitter.

Eliminasjon

Alitretinoin er et endogent retinoid. Konsentrasjoner av alitretinoin går tilbake til endogene nivåer innen 2 til 3 dager etter avbrutt behandling.

Eliminasjon av en dose radiomerket alitretinoin var fullstendig med ca. 94 % av gjenvunnet dose innen 14 dager. Radiomerket materiale ble utskilt hovedsakelig i urin som metabolitter (63 % med <1 % uforandret morsubstans) og en mindre del (ca. 30 % med 1 % uforandret morsubstans) i feces. Den utskilte forbindelsen som finnes i størst mengde er glukuronidet av 4-okso-alitretinoin, som utgjør 6,5 % av dosen i urin.

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

Farmakokinetikk i spesielle pasientgrupper

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

Overvekt

Økt kroppsvekt eller kroppsmasseindeks (BMI) førte ikke til klinisk signifikante endringer i eksponeringen for alitretinoin eller 4-okso-alitretinoin.

Kjønn

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

Eldre

Det er begrensede farmakokinetiske data for eldre pasienter (n=6 over 60 år og n=3 over 65 år), men det ser ikke ut til å være en sammenheng mellom økende alder og dosen-normalisert AUC eller C_{max} for alitretinoin eller 4-okso-alitretinoin.

En longitudinell dose-respons modell fra kliniske effekt studier viser at eldre pasienter (n=126) har en tidligere og mer uttalt respons på behandlingen og har lavere sannsynlighet for tilbakefall, men har høyere sannsynlighet for å få økte triglyseridnivåer etter 12 og 16 ukers behandling.

Nedsatt nyrefunksjon

Farmakokinetikk data for pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon er ikke tilgjengelig.

Farmakokinetikken til alitretinoin blir ikke påvirket av lett nedsatt nyrefunksjon med en gjennomsnittlig AUC på 342 (rekkevidde: 237-450) og 312 (195-576) ng^{*}t/ml hos de med estimert kreatininclearance på henholdsvis 60-90 ml/min (n=8) eller >90 ml/min (n=23) normaliserte til en alitretinoin 30 mg dose. C_{max} og $AUC_{(0-tau)}$ for 4-okso-alitretinoin kan være litt høyere hos pasienter med lett nedsatt nyrefunksjon selv om effekten er liten (<20 %).

Det finnes ingen tilgjengelig data for pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (CrCL <30 ml/min) eller endestadie nyresvikt.

Nedsatt leverfunksjon

I en farmakokinetikkstudie gjort med 8 pasienter med levercirrhose og Child-Pugh klasse A (lett, n=6) eller B (moderat, n=2) og hos 8 friske frivillige med tilsvarende kjønn, alder, høyde og vekt viser at det for alitretinoin ikke er noen klinisk relevant forskjell mellom pasienter med nedsatt leverfunksjon og friske frivillige personer i C_{max} (gjennomsnitt±standard avvik [SD]: henholdsvis 101 ± 40 ng/ml vs 144 ± 40 ng/ml) eller AUC (gjennomsnitt±SD: henholdsvis 248 ± 116 ng/ml vs 314 ± 86 ng/ml). For 4-okso-alitretinoin er C_{max} (gjennomsnitt±SD: henholdsvis 30 ± 20 ng/ml vs 56 ± 25 ng/ml) og AUC (gjennomsnitt±SD: henholdsvis 162 ± 82 ng/ml vs 219 ± 49 ng/ml) lavere hos pasienter med nedsatt leverfunksjon.

Det finnes ingen tilgjengelige data for pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon og det er begrenset mengde data for pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon.

Kinetikken til alitretinoin er ikke studert hos pasienter under 18 år.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Akutt toksisitet

I likhet med andre retinoider, var den akutte toksisiteten av alitretinoin lav i mus og rotter. LD50 etter intraperitoneal administrasjon var >4000 mg/kg etter 24 timer og 1400 mg/kg etter 10 dager. Den omtrentlige LD50 etter oral administrasjon i rotter var 3000 mg/kg.

Kronisk toksisitet

Alitretinoin ble testet i langtidsstudier i opptil 9 måneder i hunder og 6 måneder i rotter. Tegn på toksisitet var doserelatert og forekom ved eksponeringer lik den humane terapeutiske eksponeringen basert på AUC. Effekter var karakteristiske for retinoider (overensstemmende med hypervitaminose A), og var vanligvis spontant reversible.

Teratogenisitet

I likhet med andre retinoider, har alitretinoin vist seg å være teratogen *in vitro* og *in vivo*.

På grunn av det teratogene potensialet av alitretinoin, må kvinner i fertil alder følge det strenge graviditetsforebyggende programmet under behandling 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 av fertilitet og tidlig fosterutvikling hos rotter. Ingen effekter på mannlige eller kvinnelige reproduktive parametre ble observert i høyeste dose som ble testet som nådde liknende plasma konsentrasjoner som de sett hos mennesker.

I likhet med andre retinoider, ble reversible effekter på hanndyrenes reproduksjonsorganer observert hos forsøksdyrene i form av forstyrrelser i spermatogenesen og assosierte degenerative skader på testiklene. Sikkerhetsmarginen hos hunder med hensyn til "no effect level" for toksisitet på mannlige reproduksjonsorganer var 1-6 for en human dose på 30 mg.

Mutagenisitet

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

Karsinogenisitet

Alitretinoin ble testet i 2-årige karsinogenisitetstudier hos rotter og mus. Doserelatert retinoidspesifikk toksisitet ble sett i høyere doser, men det ble ikke sett karsinogent potensiale.

Fototoksitet

Det ble funnet *in vitro* og *in vivo* at alitretinoin er fototoksisk.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Kapselens innhold:

- Soyaolje, raffinert
- Soyaolje, delvis hydrogenert
- Triglyserider, mellomlange
- Bivoks, gul
- All-rac- α -tokoferol

Kapselens ytre lag:

10 mg kapsel:

- Gelatin
- Glyserol
- Sorbitol, flytende (ikke-krystalliserende)
- Vann, renset
- Jernoksid, rødt (E 172)
- Jernoksid, svart (E172)

30 mg kapsel:

- Gelatin
- Glyserol
- Sorbitol, flytende (ikke-krystalliserende)
- Vann, renset
- Jernoksid, rødt (E 172)
- Jernoksid, gult (E172)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 30 °C. Oppbevares i originalemballasjen. Oppbevar blisterpakningen i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

6.5 Emballasje (type og innhold)

PVC/PE/PVDC/Aluminium blisterpakning. Pakningsstørrelser på 30 kapsler, myke.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

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

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Stiefel Laboratories Legacy (Ireland) Limited
Cork Airport Business Park, Cork
Irland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

10 mg: 09-6715

30 mg: 09-6716

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 28.06.2010

Dato for siste fornyelse: 30.07.2013

10. OPPDATERINGSDATO

05.01.2024