

28. november 2024

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Acitretin "Orifarm", hårde kapsler**

**0. D.SP.NR.**

29864

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Acitretin "Orifarm"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hver kapsel indeholder 10 mg eller 25 mg acitretin.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Hårde kapsler

10 mg

Brun, uigennemsigtig/hvid uigennemsigtig kapsel. Kapslerne er mærket "U68" med hvid skrift og fyldt med et gult granulært pulver. Kapslerne måler ca. 14,3×5,3 mm.

25 mg

Brun, uigennemsigtig/gul uigennemsigtig kapsel. Kapslerne er mærket "U69" med hvid skrift og fyldt med et gult granulært pulver. Kapslerne måler ca. 19,4×6,9 mm.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Acitretin "Orifarm" er indiceret til:

* Svær psoriasis, primært af pustuløs og erythrodermisk type
* Invaliderende pustuløs psoriasis på hænder og fødder
* Svær invaliderende Dariers sygdom hos voksne.

**4.2 Dosering og administration**

Acitretin bør kun ordineres af læger med erfaring i brug af systemiske retinoider og som forstår risikoen for teratogenicitet, der er forbundet med acitretin behandling (se pkt. 4.6).

Dosering

Doseringen baseres på sygdommens kliniske symptomer og lægemidlets tolerabilitet. Den behandlende læge bestemmer doseringen individuelt for hver patient. Følgende oplysninger kan anvendes som vejledning.

*Voksne*

En initial daglig dosis på 10, 25 eller 30 mg acitretin i 2 til 4 uger anbefales. Efter den initiale fase kan det i nogle tilfælde være nødvendigt at øge dosen til maksimalt 75 mg acitretin pr. dag. Denne maksimale dosis må ikke overskrides.

Hos patienter med Dariers sygdom kan en startdosis på 10 mg være passende.

Dosis bør øges forsigtigt, da isomorfe reaktioner kan forekomme.

Vedligeholdelsesdosis skal tilpasses terapeutisk respons og tolerabilitet. Generelt giver en daglig dosis på 30 mg acitretin i yderligere 6 til 8 uger en optimal terapeutisk virkning ved psoriasis. Ved keratiniseringsforstyrrelser skal vedligeholdelsesdosis holdes så lav som muligt (muligvis mindre end 10 mg acitretin pr. dag). Den må under ingen omstændigheder overstige 30 mg acitretin pr. dag.

Hos patienter med psoriasis, kan behandlingen generelt seponeres, hvis udslættet er forbedret tilstrækkeligt. Langtidsbehandling anbefales ikke til psoriasispatienter. Tilbagefald behandles på samme måde.

Patienter med alvorlig Dariers sygdom kan kræve behandling ud over 3 måneder. Der skal i den forbindelse gives den laveste effektive dosis, som ikke overstiger 50 mg/dag.

*Pædiatrisk population*

Behandling af børn bør nøje overvejes og anvendes kun, når anden behandling har været ineffektiv eller uhensigtsmæssig. Daglig dosis er ca. 0,5 mg/kg legemsvægt. Højere doser på op til 1 mg/kg kan i nogle tilfælde være nødvendig i en begrænset periode. Maksimal daglig dosis på 35 mg må ikke overskrides. Vedligeholdelsesdosis skal holdes så lav som muligt. Langtidsbehandling hos børn anbefales ikke.

*Ældre*Doseringsanbefalinger er de samme som for andre voksne.

Kombinationsbehandling
Hvis administrationen af acitretin kombineres med andre former for behandling, kan det være nødvendigt at reducere dosen af acitretin i overensstemmelse med det terapeutiske resultat. Anden dermatologisk terapi, især med keratolytika, bør normalt stoppes før administration af acitretin. Imidlertid kan anvendelsen af topikale kortikosteroider, ditranol, PUVA, UVB eller blødgørende salve fortsættes, hvis dette er indiceret.

Yderligere hudbehandlinger, herunder hudplejebehandlinger, under behandling med acitretin skal ske i samråd med lægen.

Administration

Acitretin "Orifarm" er til oral anvendelse.
Acitretin "Orifarm" kapsler skal synkes hele sammen med et måltid eller med mælk (se pkt. 5.2).

**4.3 Kontraindikationer**

|  |
| --- |
| Acitretinermegetteratogentogmåikke anvendesaf gravidekvinder.Detsammegælderforkvinderi den fødedygtige alder**, medmindre** streng**e svangerskabs­forebyggende foranstaltninger** praktiseres4 ugerfør**,** underogi 3 årefterbehandling(**se** pkt. 4.4 og 4.6**)** |

* Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1 eller andre retinoider.
* Graviditet og amning (se pkt. 4.4 og 4.6).
* Lever- og nyreinsufficiens.
* Kronisk unormalt forhøjede blodlipidværdier.
* Da både acitretin og tetracykliner kan medføre øget intrakranielt tryk, er den kombinerede anvendelse kontraindiceret (se pkt. 4.5).
* En øget risiko for hepatitis er blevet rapporteret at resultere fra kombineret brug af methotrexat og etretinat. Derfor er kombinationen af methotrexat med acitretin også kontraindiceret (se pkt. 4.5).
* Samtidig administration af acitretin og vitamin A eller andre retinoider er kontraindiceret på grund af risikoen for hypervitaminosis A (se pkt. 4.5).

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

|  |
| --- |
| **Teratogene virkninger** Acitretin "Orifarm" er et kraftigt humant teratogen, der inducerer en høj frekvens af alvorlige og livstruende fødselsdefekter. **Acitretin "Orifarm" er strengt kontraindiceret hos:** - Gravide kvinder - Fertile kvinder, medmindre alle betingelser i svangerskabsforebyggelsesprogrammet opfyldes. |

**Svangerskabsforebyggelsesprogram**

Dette lægemiddel er TERATOGENT.

Acitretin er kontraindiceret hos fertile kvinder medmindre alle nedenstående betingelser i svangerskabsforebyggelsesprogrammet opfyldes:

* Hun har svær psoriasis, primært af pustuløs og erythrodermisk type eller invaliderende pustuløs psoriasis på hænder og fødder eller svær invaliderende Dariers sygdom (se pkt. 4.1).
* Muligheden for graviditet skal vurderes for alle kvindelige patienter.
* Hun forstår den teratogene risiko.
* Hun forstår behovet for en streng månedlig opfølgning.
* Hun forstår og accepterer behovet for effektiv prævention, uden afbrydelse, 1 måned før behandlingen påbegyndes, igennem hele behandlingsforløbet og i 3 år efter behandlingens afslutning. Der bør anvendes mindst en meget effektiv præventionsmetode (dvs. en brugeruafhængig form) eller to komplementære brugerafhængige former for prævention.
* Individuelle forhold bør vurderes i hvert tilfælde, når der vælges præventionsmetode ved at involvere patienten i diskussionen, for at sikre hendes engagement og overholdelse af de valgte foranstaltninger.
* Selv om hun har amenoré, skal hun følge alle råd om effektiv prævention.
* Hun er informeret og forstår de mulige konsekvenser af graviditet og behovet for øjeblikkelig konsultation, hvis der er risiko for graviditet, eller hvis hun måske er gravid.
* Hun forstår behovet og accepterer at gennemgå regelmæssige graviditetstests før, helst månedligt under behandlingen og med jævne mellemrum med 1-3 månedlige intervaller i en periode på 3 år efter ophør af behandlingen.
* Hun har bekræftet, at hun har forstået de risici og de nødvendige forholdsregler, der er i forbindelse med brugen af acitretin.

Disse betingelser vedrører også kvinder, der ikke aktuelt er seksuelt aktive, medmindre ordinerende læge mener, at der er overbevisende grunde til at indikere, at der ikke er nogen risiko for graviditet.

Ordinerende læge skal sikre at:

* Patienten overholder betingelserne for graviditetsforebyggelse som nævnt ovenfor, herunder bekræftelse på, at hun har et tilstrækkeligt forståelsesniveau.
* Patienten har bekræftet ovennævnte betingelser.
* Patienten forstår, at hun konsekvent og korrekt skal anvende en yderst effektiv præventionsmetode (dvs. en brugeruafhængig form) eller to komplementære brugerafhængige former for prævention, i mindst 1 måned før behandlingen påbegyndes og fortsætte med at anvende effektiv prævention i hele behandlingsperioden og i mindst 3 år efter ophør af behandlingen.
* Der skal foreligge negative graviditetstestresultater før, under og periodisk med 1-3 månedlige intervaller i en periode på 3 år efter ophør af behandlingen. Dato og resultater af graviditetstest skal dokumenteres.

Hvis der opstår graviditet hos en kvinde, der behandles med acitretin, skal behandlingen stoppes, og patienten skal henvises til en læge, der er specialiseret i eller har erfaring med teratologi, til vurdering og rådgivning.

Hvis graviditet opstår efter behandlingens ophør, er der risiko for alvorlig og kritisk misdannelse af fosteret. Denne risiko fortsætter, indtil produktet er fuldstændigt elimineret, hvilket er inden for 3 år efter afslutningen af behandlingen.

**Prævention**

Kvindelige patienter skal have omfattende information om graviditetsforebyggelse og bør henvises til præventionsrådgivning, hvis de ikke bruger effektiv prævention. Hvis den ordinerende læge ikke er i stand til at give sådanne oplysninger, skal patienten henvises til relevant sundhedspersonale.

Som et minimumskrav skal fertile kvindelige patienter anvende mindst én meget effektiv præventionsmetode (dvs. en brugeruafhængig form) eller to komplementære brugerafhængige former for prævention. Der skal anvendes prævention i mindst 1 måned før behandlingen påbegyndes, under hele behandlingen, og der fortsættes i mindst 3 år efter behandling med acitretin er ophørt, selv hos patienter med amenoré.

Individuelle forhold bør vurderes i hvert tilfælde, når der vælges præventionsmetode, ved at involvere patienten i diskussionen, for at sikre hendes engagement og overholdelse af de valgte foranstaltninger.

**Graviditetstestning**

I henhold til lokal praksis anbefales det at foretage medicinsk overvågede graviditetstests med en sensitivitet på mindst 25 mIE/ml som følger.

*Før behandling påbegyndes*

Patienten bør få foretaget en medicinsk overvåget graviditetstest mindst en måned efter, at patienten er begyndt at bruge prævention og kort tid (helst få dage) før den første recept. Denne test skal sikre, at patienten ikke er gravid, når hun begynder behandling med acitretin.

*Opfølgende besøg*

Der skal aftales opfølgende besøg med jævne mellemrum, helst månedligt. Behovet for gentagne medicinsk overvågede graviditetstests hver måned bør bestemmes i henhold til lokal praksis, herunder overvejelse af patientens seksuelle aktivitet, nylig menstruations­historik (unormale menstruationer, udeblevne menstruationer eller amenoré) og præventionsmetode. Hvis indikeret, bør opfølgende graviditetstests foretages på dagen, hvor lægemidlet ordineres eller i de 3 dage forud for besøget hos ordinerende læge.

*Behandlingsafslutning*

Kvinder bør få foretaget regelmæssige graviditetstests med 1-3 måneders mellemrum i en periode på 3 år efter behandlingsophør.

**Restriktioner for receptudskrivning og udlevering**

Fertile kvinder bør ideelt set kun få ordineret Acitretin "Orifarm" til 30 dage for at understøtte regelmæssig opfølgning, herunder graviditetstest og overvågning. Ideelt set bør graviditetstest, udstedelse af recept og udlevering af Acitretin "Orifarm" ske samme dag.

Denne månedlige opfølgning vil gøre det muligt at sikre, at regelmæssig graviditetstestning og overvågning udføres, og at patienten ikke er gravid, før hun får den næste omgang medicin.

**Mandlige patienter**

De tilgængelige data tyder på, at niveauet af den kvindelige eksponering over for sæden hos patienter, der får Acitretin "Orifarm", ikke er tilstrækkelig stor til at være forbundet med Acitretin "Orifarm"s teratogene virkninger. Mandlige patienter skal mindes om, at de ikke må dele deres medicin med nogen, slet ikke kvinder.

**Yderligere sikkerhedsforanstaltninger**

Patienter bør oplyses om aldrig at give dette lægemiddel til en anden person og at returnere eventuelle ubrugte kapsler til apotekspersonalet ved behandlingens afslutning.

Patienter bør ikke donere blod under behandlingen og i 3 år efter seponering af acitretin på grund af den potentielle risiko for fosteret hos en gravid transfusionsmodtager.

**Undervisningsmateriale**

For at hjælpe de ordinerende læger, apotekspersonale og patienter med at undgå at udsætte fosteret for acitretin vil indehaveren af markedsføringstilladelsen levere undervisnings­materiale for at forstærke advarslerne om de teratogene virkninger af acitretin, rådgive om prævention før behandlingen startes og give vejledning om behovet for graviditetstests.

Alle patienter - både mænd og kvinder - skal modtage fuldstændige oplysninger af lægen om den teratogene risiko og de strenge foranstaltninger til forebyggelse af graviditet som beskrevet i svangerskabsforebyggelsesprogrammet.

*Alkohol*

Kliniske beviser har vist, at etretinat kan dannes med samtidig indtagelse af acitretin og alkohol. Etretinat er meget teratogent og har en længere halveringstid (ca. 120 dage) end acitretin. Kvinder i den fødedygtige alder må derfor ikke indtage alkohol (i drikkevarer, mad eller lægemidler) under behandling med acitretin og i 2 måneder efter ophør af acitretin behandling. Prævention og graviditetstest skal også tages i 3 år efter afslutningen af acitretin behandling (se pkt. 4.6 og 5.2).

På grund af risikoen for føtale misdannelser, må lægemidlet ikke blive videregivet til andre mennesker. Ubenyttede eller udløbne produkter bør returneres til apoteket til bortskaffelse.

Bloddonation

Kvinder i den fødedygtige alder må ikke modtage blod fra patienter, som behandles med acitretin. Derfor er donation af blod fra en patient i behandling med acitretin forbudt under og i tre år efter afsluttet behandling med acitretin.

Leverfunktion

Leverenzymer måles før behandling, hver 1-2. uge i de første 2 måneder efter behandlingens start og derefter hver 3. måned, så længe behandlingen varer. Hvis der findes unormale værdier skal der foretages ugentlige prøver. Hvis leverfunktionen ikke normaliseres eller hvis den forværres skal behandlingen med acitretin stoppes. I disse tilfælde er det tilrådeligt at forsætte kontrollen af leverfunktionen i mindst 3 måneder (se pkt. 4.8).

Kolesterol/triglycerider

Serum kolesterol og serum triglycerider (fastende værdier) bør monitoreres før behandlingen påbegyndes, en måned efter påbegyndelse og derefter hver 3. måned under behandlingen. Behandlingen med acitretin bør seponeres i tilfælde af ukontrollerede niveauer af hypertriglyceridæmi, eller hvis der opstår symptomer på pankreatitis.

Højrisikopatienter
Hos patienter med diabetes, alkoholisme, fedme, hjerte-kar risikofaktorer eller sygdomme i lipidstofskiftet i behandling med acitretin, er hyppigere kontrol nødvendig af serumlipider og/eller glykæmiske og andre kardiovaskulære risiko indikatorer, f.eks. blodtryk. Hos diabetikere, kan retinoider enten forbedre eller forværre glukose tolerance. Blod-sukker­niveauer skal derfor kontrolleres oftere end normalt i begyndelsen af behandlingen.
For alle højrisiko patienter, hvor kardiovaskulær risiko indikatorer ikke vender tilbage til normal eller forværres yderligere, bør dosisreduktion eller seponering af acitretin overvejes.

Knogleforandringer hos voksne og børn

Hos voksne, især ældre, der modtager langvarig behandling med acitretin, bør passende undersøgelser regelmæssigt udføres med henblik på eventuel ossifikation abnormiteter (se pkt. 4.8). Hvis sådanne forstyrrelser opstår, bør fortsat behandling drøftes med patienten på grundlag af en omhyggelig risk/benefit-analyse.

Der er set enkelte tilfælde af knogleforandringer hos børn, inklusiv præmatur epifyselukning, skelet hyperostosis og extraossøs forkalkning efter lang tids behandling med etretinat. Disse virkninger kan forventes med acitretin. Acitretinbehandling hos børn anbefales derfor ikke, medmindre lægen vurderer, at fordelene ved behandlingen er større end risikoen, og alle andre alternative behandlinger har været uden effekt. Hvis der i ekstraordinære tilfælde udføres en sådan behandling, bør barnets vækstparametre og knoglernes udvikling nøje overvåges. Eventuelle symptomer, der tyder på mulige knogleændringer (begrænset bevægelighed, knoglesmerter) bør undersøges grundigt. Så snart den medicinske tilstand tillader det, skal behandlingen med acitretin seponeres.

Godartet intrakraniel hypertension

Der har været rapporteret om sjældne tilfælde af godartet intrakraniel hypertension. Patienter med alvorlig hovedpine, kvalme, opkastning og synsforstyrrelser skal ophøre acitretin behandling straks og skal henvises til neurologisk vurdering og behandling (se pkt. 4.8).

UV lys

Virkningerne af UV lys er forstærket af retinoid-behandling, og derfor bør patienter undgå overdreven udsættelse af sollys og uovervåget brug af solarier. Om nødvendigt anvendes solbeskyttelse med en høj faktor på mindst SPF 15.

Psykiske forstyrrelser

Der er rapporteret om depression, forværring af depression, angst, humørændringer og psykotisk lidelse hos patienter, der er behandlet med systemiske retinoider, herunder acitretin. Der skal udvises særlig forsigtighed hos patienter med tidligere depression. Patienter skal overvåges for tegn på depression og om nødvendigt henvises til passende behandling. Opmærksomhed udvist af familie eller venner kan være nyttig i opdagelsen af forringelse af den psykiske tilstand.

Nedsat nattesyn

Nedsat nattesyn er blevet rapporteret ved acitretin behandling. Patienter bør informeres om dette potentielle problem og tilrådes at være forsigtige, når de kører bil eller betjener et køretøj om natten. Synsproblemer bør overvåges nøje (se pkt. 4.7 og 4.8).

Kontaktlinser

På grund af øjentørhed kan brug af kontaktlinser blive umulig. Patienter, der bærer kontaktlinser, bør udelukkes fra behandling eller bruge briller i hele behandlingsperioden.

Andre advarsler

Det skal understreges, at der på nærværende tidspunkt ikke kendes til alle konsekvenserne af langtidsbehandling med acitretin.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Systemisk behandling med retinoider kan føre til øget intrakranielt tryk. Da tetracykliner også kan forårsage en sådan trykforøgelse, må patienter ikke behandles samtidigt med acitretin og tetracykliner.

En øget risiko for hepatitis er blevet rapporteret under samtidig behandling med etretinat og methotrexate. Derfor bør samtidig behandling med methotrexat og acitretin (metabolit af etretinat) undgås.

Hvis acitretin gives samtidig med phenytoin, bør det huskes, at acitretin delvist nedsætter phenytoins proteinbinding. Den kliniske betydning af dette er endnu ukendt.

Lavdosis progesteron produkter (mini-piller) kan være en utilstrækkelig metode til prævention under acitretin behandling, disse bør derfor ikke anvendes. Interaktioner med kombineret østrogen / gestagen p-piller er ikke blevet observeret (se pkt. 4.6).

I et studie med raske frivillige, førte samtidig indtagelse af en enkelt dosis acitretin sammen med alkohol til dannelsen af etretinat, som er meget teratogent. Mekanismen bag denne metaboliske proces er ikke blevet defineret, så det er ikke klart, om andre interagerende agenter også er muligt. Kvinder i den fødedygtige alder må derfor ikke indtage alkohol (i drikkevarer, mad eller medicin) under behandling med acitretin og i to måneder efter ophør af acitretin behandling (se pkt. 4.4 og 5.2).

Patienter frarådes at tage vitamin A og andre retinoider samtidig med acitretin, da dette kan øge risikoen for forekomst af hypervitaminose A.

Yderligere interaktioner mellem acitretin og andre stoffer (f.eks. digoxin, cimetidin), er ikke blevet observeret indtil videre.

Undersøgelser af effekten af acitretin på proteinbindingen af antikoagulantia af coumarin-typen (warfarin) viste ingen interaktion.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

**Acitretin er meget teratogent. Dets anvendelse er kontraindiceret til kvinder, som kan blive gravide under eller indenfor 3 år efter ophør af behandlingen. Risikoen for at føde et misdannet barn er usædvanlig høj, hvis acitretin er taget før eller under graviditeten, uanset hvor længe eller ved hvilken dosis.**

Acitretin, vitamin A og andre retinoider kan forårsage misdannelser hos forskellige dyrearters unger, selv ved de dosisniveauer, der anbefales til mennesker. Da acitretin er teratogent hos dyr ved humane dosisniveauer, er acitretin absolut kontraindiceret under graviditet, og kvinder i den fødedygtige alder må ikke behandles med acitretin, hvis graviditet ikke kan udelukkes (se pkt. 4.3).

Ved behandling af kvindelige patienter i den fødedygtige alder med en meget alvorlig eller invaliderende klinisk tilstand, kan den behandlende læge overveje at ordinere acitretin, såfremt der ikke foreligger alternativ behandling. Acitretin bør kun ordineres af læger, der har erfaring med behandling med systemiske retinoider, fortrinsvis dermatologer, og som er opmærksomme på den teratogene risiko forbundet med acitretin, hvis det anvendes under graviditeten.

Omdannelse af acitretin til etretinat forstærkes af alkohol. Dannelsen in vivo af etretinat fra acitretin med samtidig indtagelse af alkohol, kan ikke udelukkes. Etretinat er også teratogen. Eftersom etretinat lagres i fedtvæv og har en længere elimineringshalveringstid (ca. 120 dage) end acitretin, må kvinder i den fødedygtige alder ikke indtage ethanol under behandling med acitretin. Kvinder i den fødedygtige alder bør fortsætte med at anvende prævention i 3 år efter behandlingsophør.

Graviditet

Acitretin er kontraindiceret hos gravide kvinder (se pkt. 4.3).

Amning

Acitretin er lipofilt og passerer ind i modermælken. Patienter må ikke amme under behandling med acitretin (se pkt. 4.3).

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Acitretin har moderat indflydelse på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

Nedsat nattesyn er blevet rapporteret med acitretin behandling (se pkt. 4.8). Patienterne bør informeres om dette potentielle problem og tilrådes at være forsigtige, når de kører bil eller betjener et køretøj om natten.

**4.8 Bivirkninger**

Bivirkninger ses hos de fleste patienter, der får acitretin. Men de forsvinder som regel, når dosis reduceres eller behandlingen seponeres. En indledende forværring af psoriasis symptomerne ses undertiden i begyndelsen af behandlingsperioden.

De hyppigst observerede bivirkninger er symptomer på hypervitaminose A, f.eks. tørhed af læberne, som kan afhjælpes ved anvendelse af en fed salve.

De rapporterede bivirkninger for acitretin er anført nedenfor efter systemorganklasse og frekvens.

Frekvenser defineres som

Meget almindelig (≥ 1/10)
Almindelig (≥ 1/100 til <1/10)
Ikke almindelig (≥ 1/1.000 til <1/100)
Sjælden (≥ 1/10.000 til <1/1.000)
Meget sjælden (<1/10.000)
Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)

|  |  |
| --- | --- |
| **Infektioner og parasitære sygdomme**Ikke kendt | Vulvovaginit på grund af *Candida albicans*. |
| **Immunsystemet**Ikke kendt | Overfølsomhedsreaktion type I. |
| **Psykiske forstyrrelser**Ikke kendt | Humørændring, psykotisk lidelse. |
| **Nervesystemet** Almindelig Ikke almindelig SjældenMeget sjælden  | Hovedpine.Svimmelhed.Perifer neuropatiParæstesi, benign intrakraniel hypertension (se pkt. 4.4) |
| **Øjne**Almindelig Ikke almindeligMeget sjælden  | Tørhed og betændelse i øjnenes slimhinder (konjunktivit, keratit, xeroftalmi), der kan medføre intolerance over for brug af kontaktlinser.Sløret syn. Svækket nattesyn (se pkt. 4.4), hornhindeulcerationer. |
| **Øre og labyrint**Ikke kendt  | Nedsat hørelse, tinitus. |
| **Vaskulære sygdomme**Ikke kendt | Rødmen, systemisk vaskulær lækage-syndrom/retinoinsyresyndrom. |
| **Luftveje, thorax og mediastinum**Meget almindeligIkke kendt | Tørhed og betændelse i slimhinderne (f.eks. epistaxis og rhinitis).Dysfoni. |
| **Mave-tarm-kanalen**Meget almindelig Almindelig Ikke almindeligMeget sjælden  | Mundtørhed, tørst.Stomatitis, gastrointestinale lidelser (f.eks. mavesmerter, diarré, kvalme, opkastning).Gingivit (tandkødsbetændelse).Smagsforstyrrelser, rektal blødning. |
| **Lever og galdeveje**Ikke almindelig Meget sjælden  | Hepatitis.Gulsot. |
| **Hud og subkutane væv**Meget almindelig Almindelig Ikke almindeligIkke kendt | Tørre læber, cheilitis (som kan føre til rhagader), tør hud, pruritus, alopeci, eksfoliation (specielt i håndfladen og på fodsålen, men kan også optræde andre steder).Hudskørhed, fedtet hud, dermatit, unormal hårstruktur, skøre negle, paronykie, erythem.Rhagades, bulløs dermatit, fotosensibilitetsreaktioner.Pyogent granulom, madarose, angioødem, urticaria, fortynding af huden, eksfoliativ dermatitis. |
| **Knogler, led, muskler og bindevæv**Almindelig Meget sjælden  | Artralgi, myalgi.Eksostose, smerter i knoglerne, vedligeholdelses- behandling kan forårsage forværring af en allerede eksisterende spinal hyperostose, i fremkomst af nye hyperostotiske læsioner og i ekstraskeletale kalcifikationer som også er set ved længerevarende systemisk behandling med retinoider (se pkt. 4.4). |
| **Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet** Almindelig | Perifere ødemer. |
| **Undersøgelser**Meget almindelig  | Forhøjet serum‑cholesterol, forhøjelse af serum‑triglycerider, unormale leverfunktionstal (inklusive transaminaser og alkalisk phosphatase; ændringerne er sædvanligvis forbigående og reversible).(se pkt. 4.4)Hyperlipidæmi. Ved behandling med høje doser af acitretin er der set reversibel forhøjelse af serum-triglycerider og serum-cholesterol især hos høj-risiko patienter (patienter der lider af forstyrrelser i lipid metabolismen, diabetes mellitus, adipositas, alkoholisme) (se pkt. 4.4). En dertil knyttet risiko for atherogenese kan ikke udelukkes hvis disse tilstande varer ved. |

Pædiatrisk population

Der har været lejlighedsvise rapporter om knogle forandringer i børn, inklusive præmatur epifyselukning, skelet hyperostosis og extraossøs forkalkning efter lang tids behandling med etretinat, disse symptomer kan forventes med acitretin. Hos børn skal vækstparametre og knoglernes udvikling overvåges nøje.

Diabetikere

Retinoider kan enten forbedre eller forværre glucosetolerance (se pkt. 4.4).

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: www.meldenbivirkning.dk

**4.9 Overdosering**

I tilfælde af akut overdosering skal Acitretin "Orifarm" omgående seponeres. Yderligere forholdsregler er ikke nødvendige på grund af præparatets ringe toksicitet.

Symptomer på overdosering svarer til symptomer ved akut hypervitaminose A, f.eks. hovedpine, svimmelhed, kvalme og opkastning, døsighed, irritabilitet og kløe.

**4.10 Udlevering**

NBS (kun til sygehuse og speciallæger i dermato-venerologi)

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Midler mod psoriasis til systemisk brug, ATC-kode: D05BB02.

Acitretin, den aktive ingrediens i Acitretin "Orifarm", er en syntetisk aromatisk analog af retinsyre og hovedmetabolitten af etretinat, som i flere år har været anvendt til behandling af psoriasis og andre sygdomme, der involverer hudens kreatinisering.

Acitretin har en normaliserende virkning på keratinisering, celledifferentiering og celleproliferation i huden.

Virkningen af Acitretin "Orifarm" er rent symptomatisk; virkningsmekanismen er for nærværende stort set ukendt.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Absorption

Acitretin når maksimal plasmakoncentration 1-4 timer efter indtagelse af lægemidlet. Når acitretin indtages sammen med mad eller mælk, fordobles maksimal plasmakoncentration (Cmax) og eksponering (AUC) for acitretin i forhold til fastende tilstand, mens perioden til maksimal plasmakoncentration (tmax) nås er den samme. Biotilgængeligheden af oralt administreret acitretin forøges ved samtidig indtag af mad. Biotilgængeligheden af en enkelt dosis er ca. 60 %, men variationen mellem patienter er betydelig (36-95 %).

Fordeling

Acitretin er meget lipofilt og penetrerer let ind i vævene. Proteinbindingen af acitretin overstiger 99 %.

I dyreforsøg passerede acitretin placentabarrieren i mængder der var nok til at fremkalde fosterskader.

På grund af stoffets lipofile karakter kan det antages, at det passerer over i modermælk i anselige mængder.

Biotransformation

Acitretin metaboliseres ved isomerisation til 13-cis isomeren (cis acitretin), ved glucuro­ni­da­tion og spaltning af sidekæden.

Elimination

Flerdosis undersøgelser på patienter på 21-70 år viste en eliminations halveringstid på ca. 50 timer for acitretin og 60 timer for hovedmetabolitten i plasma, cis acitretin, som også er teratogen.

Anvendes den længste eliminations halveringstid som observeredes i disse patienter, for acitretin (96 timer) og cis acitretin (123 timer), og antages liniær kinetik kan det forudses at mere end 99 % af lægemidlet elimineres indenfor 36 dage efter ophør af en længerevarende behandling.

Yderligere faldt plasmakoncentrationen af acitretin og cis acitretin til under det målelige niveau (< 6 ng/ml) inden for 36 dage efter seponering af behandlingen.

Acitretin udskilles fuldstændigt som metabolitter, omtrent ligeligt fordelt, via nyrerne og galden.

Klinisk evidens har vist, at etretinat kan dannes ved samtidig indtagelse af acitretin og alkohol. Etretinat er meget teratogent og har en længere halveringstid (ca. 120 dage) end acitretin (se pkt. 4.4, 4.5 og 4.6).

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Acitretin har vist teratogen virkning hos dyr, selv i lave doser. Ingen dyreforsøg har vist kræftfremkaldende, mutagene eller hepatotoksiske virkninger.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Kapselindhold

Maltodextrin

Cellulose, mikrokrystallinsk

Natrium ascorbat

Dinatriumedetat

Poloxamer

Kapselskal

Gelatine

Titandioxid (E171)

Jernoxid rød (E172)

Jernoxid gult (E172)

Jernoxid sort (E172)

Blæk

Shellac

Titandioxid (E171)

Propylenglycol

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

3 år.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Alu-Alu (PA/Alu/PVC) blister, i kartonæske.

Pakningsstørrelser

10 mg: 50 og 100 stk.

25 mg: 30, 50 og 100 stk.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Orifarm Generics A/S

Energivej 15

5260 Odense S

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

10 mg: 56275

25 mg: 56280

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

10. august 2017

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

28. november 2024