

 14. maj 2024

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Alitretinoin Orifarm, bløde kapsler (Medartuum)**

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

31525

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Alitretinoin Orifarm

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hver blød kapsel indeholder 30 mg alitretinoin.

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på

*Sojaolie*
Hver kapsel indeholder 279 mg sojaolie.

*Sorbitol*.
Hver kapsel indeholder 26 mg sorbitol.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Bløde kapsler (Medartuum)

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Alitretinoin Orifarm er indiceret til brug hos voksne, som har svær kronisk håndeksem, der ikke responderer på behandling med potente topikale kortikosteroider.

Patienter, hvor eksemen overvejende har hyperkeratotisk karakter, vil formentlig få en bedre effekt af behandlingen end patienter, hvor eksemen overvejende har pompholyx karakter (se pkt. 5.1).

**4.2 Dosering og indgivelsesmåde**Styrelsen gør opmærksom på, at ikke alle godkendte doseringsmuligheder/ anvendelsesmuligheder kan følges med dette præparat, hvorfor indlægssedlen bør informere brugeren om dette.

Alitretinoin Orifarm bør kun ordineres af hudlæger eller læger, som har erfaring med anvendelse af systemiske retinoider, samt fuld forståelse for de risici, der er forbundet med systemisk retinoid behandling og de krav, der stilles til monitorering. Ordination af Alitretinoin Orifarm til kvinder i den fødedygtige alder skal begrænses til 30 dages behandling, og fortsat behandling kræver en ny recept. Ideelt bør graviditetstest, udstedelse af recept og udlevering af Alitretinoin Orifarm finde sted samme dag.

Dosering

Den anbefalede dosis for Alitretinoin Orifarm er 10 mg eller 30 mg en gang om dagen.

Den anbefalede startdosis af Alitretinoin Orifarm er 30 mg en gang daglig. Dosisreduktion til 10 mg en gang daglig kan overvejes hos patienter, der får uacceptable bivirkninger ved doser på 30 mg. Studier med daglige doser på 10 mg og 30 mg, viste at begge doser fjernede eksemen. Dosis på 30 mg gav en højere responsrate og en hurtigere virkning. Dosis på 10 mg daglig blev forbundet med færre bivirkninger (se pkt. 5.1).

*Behandlingsvarighed*

Et behandlingsforløb med Alitretinoin Orifarm kan vare i 12 til 24 uger afhængig af effekten. Det anbefales, at seponere behandlingen hos patienter, som har eksemfri eller næsten eksemfri hænder i løbet af 24 uger (se pkt. 5.1). Det bør også overvejes, at seponere behandlingen hos patienter, der fortsat har alvorlige udbrud af eksem efter de første 12 ugers fortsat behandling.

*Genbehandling*

I tilfælde af tilbagefald kan patienterne have fordel af yderligere behandlingsforløb med Alitretinoin Orifarm (se pkt. 5.1).

Alitretinoin Orifarm bør ikke ordineres, hvis patientens eksem kan kontrolleres tilstrækkeligt med standardbehandling, herunder hudbeskyttelse, undgåelse af allergener og irritanter samt behandling med potente topikale kortikosteorider.

*Pædiatrisk population*

Alitretinoin Orifarm anbefales ikke til brug hos patienter under 18 år.

*Nedsat nyrefunktion*

Alitretinoin Orifarm er kontraindiceret hos patienter med alvorlig eller *end stage* nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.3).

Alitretinoin Orifarm anbefales ikke til patienter med moderat nedsat nyrefunktion, da der ikke er tilstrækkelig data (se pkt. 5.2).

Det er ikke nødvendigt at justere dosis eller antallet af doser hos patienter med let nedsat nyrefunktion (se pkt. 5.2).

*Nedsat leverfunktion*

Alitretinoin Orifarm er kontraindiceret hos patienter med nedsat leverfunktion (se pkt. 4.3).

*Ældre*

Det er ikke nødvendigt at justere dosis eller antallet af doser hos patienter over 65 år (se pkt. 5.2).

Administration

Kapslerne skal tages sammen med et hovedmåltid en gang om dagen og helst på samme tidspunkt hver dag (se pkt. 5.2). Kapslerne skal synkes hele.

**4.3 Kontraindikationer**

Alitretinoin Orifarm indeholder sojaolie. Patienter som er overfølsom over for jordnødder (peanut) eller soja, må ikke bruge Alitretinoin Orifarm.

Graviditet er en absolut kontraindikation ved behandling med Alitretinoin Orifarm Alitretinoin Orifarm (se pkt. 4.6).

Alitretinoin Orifarm er kontraindiceret hos fertile kvinder, medmindre alle betingelser i svangerskabsforebyggelsesprogrammet opfyldes (se pkt. 4.4).

Alitretinoin Orifarm er kontraindiceret til ammende kvinder.

Alitretinoin Orifarm er ligeledes kontraindiceret til patienter

* med leverinsufficiens
* med alvorlig nyreinsufficiens
* med ukontrolleret hyperkolesterolæmi
* med ukontrolleret hypertriglyceridæmi
* med ukontrolleret hypothyroidisme
* med A-hypervitaminose
* med overfølsomhed over for det aktive stof, for andre retinoider eller et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1, især i tilfælde af allergi over for jordnødder (peanut) eller soja
* der modtager samtidig behandling med tetracykliner (se pkt. 4.5).

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

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

**Svangerskabsforebyggelsesprogram**

Dette lægemiddel er TERATOGENT.

Alitretinoin er kontraindiceret hos fertile kvinder, med mindre alle nedenstående betingelser i svangerskabsforebyggelsesprogrammet er opfyldt:

* Alitretinoin Orifarm er indiceret til brug hos voksne, som har svær kronisk håndeksem, der ikke responderer på behandling med potente topikale kortikosteroider (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 1 måned 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 rådene om sikker prævention.
* Hun er informeret om 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 1 måned efter ophør af behandlingen.
* Hun har bekræftet, at hun har forstået de risici og de nødvendige forholdsregler, der er i forbindelse med brugen af alitretinoin.

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 1 måned efter ophør af behandlingen.
* Der skal foreligge negative graviditetstestresultater før, under og 1 måned efter behandlingens afslutning. Dato og resultater af graviditetstest skal dokumenteres.

Hvis der opstår graviditet hos en kvinde, der behandles med alitretinoin, 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 fortsat risiko for alvorlig og kritisk misdannelse af fosteret. Denne risiko fortsætter, indtil produktet er fuldstændigt elimineret, hvilket er inden for en måned 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 1 måned efter behandling med alitretinoin 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 alitretinoin.

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

1 måned efter endt behandling skal kvinder få foretaget en endelig graviditetstest.

**Restriktioner for receptudskrivning og udlevering**

Fertile kvinder bør ideelt set kun få ordineret Alitretinoin Orifarm til 30 dage for at understøtte regelmæssig opfølgning, herunder graviditetstest og overvågning. Ideelt set bør graviditetstest, udstedelse af recept og udlevering af Alitretinoin 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 fra patienter, der får Alitretinoin Orifarm, ikke er tilstrækkelig stor til at være forbundet med Alitretinoin Orifarms teratogene virkninger. Non-kliniske resultater indikerer, at mandlig fertilitet kan nedsættes ved behandling med Alitretinoin Orifarm (se pkt. 5.3). 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 ubrugte kapsler til apotekspersonalet ved behandlingens afslutning.

Patienter bør ikke donere blod under behandlingen og i 1 måned efter seponering af alitretinoin 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 alitretinoin vil indehaveren af markedsføringstilladelsen levere undervisningsmateriale for at forstærke advarslerne om de teratogene virkninger af alitretinoin, 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.

Psykiske forstyrrelser

Der er rapporteret depression, forværring af depression, angst, aggressive tendenser, humørsvingninger, psykotiske symptomer, og meget sjældent selvmordstanker, selvmordsforsøg og selvmord hos patienter behandlet med retinoider, inklusive alitretinoin (se pkt. 4.8). Der skal udvises særlig forsigtighed hos patienter med tidligere depression, og alle patienter skal overvåges for tegn på depression og om nødvendigt henvises til passende behandling. Forud for initiering af Alitretinoin Orifarm og ved hvert besøg bør patienterne blive spurgt til enhver psykisk lidelse, depression eller humørsvingninger. Patienter bør stoppe med Alitretinoin Orifarm, hvis de udvikler depression, humørsvingninger, psykose eller aggresion. Seponering af Alitretinoin Orifarm kan dog være utilstrækkelig til at lindre symptomer, og derfor kan yderligere psykiatrisk eller psykologisk vurdering være nødvendig.

Opmærksomhed udvist af familie eller venner kan være nyttig i opdagelsen af forringelse af den psykiske tilstand.

UV stråling

Virkningen af UV stråling forstærkes ved retinoidbehandling, hvorfor patienter bør undgå overdreven eksponering af sollys og ikke-overvåget brug af solarier. Hvor det er nødvendigt, bør et solbeskyttende produkt med en høj beskyttelsesfaktor på mindst SPF 15 anvendes.

Lidelser i hud og subkutane væv

Patienter, der får tør hud og læber, bør anbefales at bruge en fugtighedsgivende salve eller creme og læbepomade.

Muskel-, knogle- og bindevævslidelser

Behandling med andre systemiske retinoider er blevet forbundet med knogleforandringer inklusive for tidlig epifysisk lukning, hyperostosis, og forkalkning af sener og ligamenter.

Myalgi, arthralgi og forhøjet serum kreatinin fosfokinase værdier er observeret hos patienter, der behandles med alitretinoin.

Øjenlidelser

Behandling med alitretinoin er blevet forbundet med tørre øjne. Symptomerne forsvinder normalt efter afbrydelse af behandlingen. Tørre øjne kan afhjælpes med påføring af en smørende øjensalve eller ved behandling med kunstig tårevæske. Intolerance over for kontaktlinser kan forekomme, hvilket kan gøre det nødvendigt for patienten at bære briller under behandlingen.

Behandling med systemiske retinoider har været sat i forbindelse med korneal opacitet og keratitis. Natteblindhed er observeret hos patienter, der behandles med alitretinoin. Disse bivirkninger ophører som regel ved seponering.

Patienter, der får synsbesvær, bør henvises til en øjenlæge. Seponering af alitretinoin kan være nødvendigt.

Benign intrakraniel hypertension

Behandling med systemiske retinoider, herunder alitretinoin, er blevet forbundet med forekomsten af benign intrakraniel hypertension, hvoraf nogle omfattede samtidig brug af tetracykliner (se pkt. 4.3 og pkt. 4.5). Tegn og symptomer på benign intrakraniel hypertension omfatter hovedpine, kvalme og opkastning, synsforstyrrelser og papilødem. Patienter, der udvikler tegn på benign intrakraniel hypertension, bør omgående afbryde alitretinoinbehandlingen.

Lipidmetabolisme

Alitretinoin er blevet forbundet med en forhøjelse af plasmakolesterol og triglyceridniveauer. Serumkolesterol og triglycerider (fasteværdier) bør monitoreres. Alitretinoin skal seponeres, hvis hypertriglyceridæmi ikke kan kontrolleres på et acceptabelt niveau.

Pancreatitis

Behandling med Alitretinoin Orifarm skal seponeres, hvis der forekommer symptomer på pancreatitis (se pkt. 4.8). Triglyceridniveauer, der overstiger 800 mg/dl (9 mmol/l), forbindes af og til med akut pancreatitis, som kan være dødelig.

Tyreoidea-funktion

Ændringer i tyreoidea funktionstests er observeret hos patienter, der får alitretinoin, oftest set som en reversibel reduktion i tyreoidstimulerende hormon (TSH) niveauer og T4 (frit thyroxin).

Lever- og galdevejslidelser

Behandling med andre systemiske retinoider er blevet forbundet med transiente og reversible forhøjelser af levertransaminaser. I tilfælde af vedvarende klinisk relevant forhøjelse af transaminaseniveauer bør det overvejes, at reducere dosis eller afbryde behandlingen.

Gastrointestinale lidelser

Anvendelse af systemiske retinoider, inklusive alitretinoin, er blevet forbundet med inflammatorisk tarmlidelse (inklusive lokal ileitis) hos patienter uden en anamnese med intestinale lidelser. Såfremt der konstateres alvorlig diarré bør en IBD diagnose overvejes og alitretinoin bør omgående seponeres.

Allergiske reaktioner

Anafylaktiske reaktioner er i sjældne tilfælde blevet rapporteret ved anvendelse af systemiske retinoider, i nogle tilfælde efter tidligere topikal eksponering med retinoider. Allergiske reaktioner på huden er sjældent set. Alvorlige tilfælde af allergisk vaskulitis, ofte med purpura (blå og røde mærker) på ekstremiteterne og ekstrakutan påvirkning er rapporteret. Alvorlige allergiske reaktioner kræver afbrydelse af behandlingen og omhyggelig monitorering.

Højrisiko-patienter

Hos patienter med diabetes, overvægt, kardiovaskulære risikofaktorer eller unormal lipidmetabolisme, der behandles med alitretinoin, kan det være nødvendigt med oftere kontroller af serumværdier for lipider og/eller blodglukose.

Alitretinoin Orifarm indeholder sorbitol

Den additive virkning af samtidigt administrerede produkter indeholdende fructose (eller sorbitol) og diætindtagelse af fructose (eller sorbitol) bør tages i betragtning.

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

Farmakokinetiske interaktioner

Alitretinoin metaboliseres af cytokrom P450 (CYP) 2C9, CYP2C8, CYP3A4 og undergår isomerisering.

Andre lægemidlers effekt på alitretinoins farmakokinetik ved samtidig behandling

Samtidig behandling med CYP3A4-hæmmere, som f.eks. ketoconazol, øger koncentrationen af alitretinoin i plasma, og en dosisreduktion til 10 mg bør derfor overvejes. Effekten af andre CYP3A4-hæmmere er ikke blevet undersøgt.

En dosisreduktion til 10 mg bør overvejes, når alitretinoin administreres samtidig med potente CYP2C9-hæmmere (f.eks. fluconazol, miconazol, oxandrolon) eller potente CYP2C8-hæmmere (f.eks. gemfibrozil).

Simvastatin påvirkede ikke alitretinoins farmakokinetik.

Der blev ikke observeret nogen farmakokinetisk interaktion, når alitretinoin blev administreret samtidig med ciclosporin.

Alitretinoins effekt på farmakokinetikken af andre lægemidler ved samtidig behandling

Alitretinoin kan øge eksponeringen af CYP2C8-substrater, og derfor anbefales der ikke samtidig administration med amiodaron (et CYP2C8-substrat med lang halveringstid og smalt terapeutisk indeks). Forsigtighed bør udvises, hvis alitretinoin administreres samtidig med andre lægemidler, der er substrater for CYP2C8 (f.eks. paclitaxel, rosiglitazon, repaglinid).

Ved administration af alitretinoin sammen med simvastatin reduceres plasmakoncentrationen af simvastatin og simvastatinsyre med < 25 %. Effekten på andre lignende lægemidler er ikke undersøgt.

Alitretinoin påvirkede ikke ketoconazols eller ciclosporins farmakokinetik.

Farmakodynamisk interaktion

Patienter bør ikke samtidig indtage vitamin A eller andre retinoider på grund af risikoen for A-hypervitaminose.

Tilfælde af benign intrakraniel hypertension (pseudotumor cerebri) er rapporteret ved samtidig brug af retinoider og tetracykliner. Derfor bør samtidig behandling med tetracykliner undgås (se pkt. 4.3 og pkt. 4.4).

**4.6 Graviditet og amning**

Graviditet

|  |
| --- |
| **Graviditet er en absolut kontraindikation ved behandling med Alitretinoin Orifarm (se pkt. 4.3). Hvis en graviditet opstår til trods for at graviditetsforebyggelsesprogrammet er fulgt under behandling med Alitretinoin Orifarm eller i den måned, der følger efter seponering af behandlingen, er der stor risiko for meget alvorlige misdannelser af fostret.**  |

Alitretinoin er et retinoid og er derfor et potent teratogen. De føtale misdannelser forbundet med eksponering med retinoider omfatter abnormaliteter i centralnervesystemet (hydrocephalus, cerebellar misdannelse/anormaliteter, microcephalus), ansigtsdysmorfi, ganespalte, eksterne øreanormaliteter (mangel på eksternt øre, små eller manglende eksterne auditive kanaler), øjenanormaliteter (microphthalmia), kardiovaskulære anormaliteter (konotrunkale misdannelser som f.eks. tetralogi af Fallot, transposition af store kar, septale defekter), thymuskirtel anormalitet og parathyreoidkirtel anormaliteter. Der er ligeledes en forøget forekomst af spontane aborter (se pkt. 4.3, 4.4).

Amning

Alitretinoin er stærkt lipofilt, hvorfor passagen af alitretinoin til human mælk er meget sandsynlig. På grund af den potentielle risiko for det udsatte barn er brugen af alitretinoin kontraindiceret til ammende mødre.

Fertilitet

Der blev fundet små mængder alitretinoin (over endogene niveauer) i sæden hos nogle raske forsøgspersoner, der fik 40 mg alitretinoin, og der forventes ingen akkumulering i sæd. Fuldstændig vaginal absorption af disse koncentrationer, vil have en ubetydelig påvirkning af det endogene plasmaniveau hos den kvindelige partner eller et foster, og det er dermed ikke en risiko for fosteret, hvis partneren er gravid. Non-kliniske resultater indikerer, at mandlig fertilitet kan nedsættes ved behandling med Alitretinoin Orifarm (se pkt. 5.3).

**4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Natteblindhed er rapporteret hos patienter, som behandledes med alitretinoin og andre retinoider. Patienter skal gøres opmærksom på dette potentielle problem og advares om at være forsigtige, når de kører eller bruger maskiner.

**4.8 Bivirkninger**

Alitretinoin Orifarms virkning og sikkerhed hos patienter med svær kronisk håndeksem (CHE), som ikke responderede på behandling med potente topikale kortikosteroider, er blevet undersøgt i to randomiserede, dobbeltblindede, placebokontrollerede kliniske studier (se pkt. 5.1).

De hyppigste bivirkninger observeret under behandling med alitretinoin er: hovedpine (30 mg: 23,9 %; 10 mg: 10,8 %), erythem (30 mg: 5,5 %, 10 mg: 1,7 %), kvalme (30 mg: 5,1 %, 10 mg: 2,4 %), rødmen (30 mg: 5,9 %, 10 mg: 1,6 % ), og ændringer i laboratorieværdier bestående af forhøjede triglyceridniveauer (30 mg: 35,4 %; 10 mg: 17,0 % ), forhøjet kolesteroltal (30 mg: 27,8 %; 10 mg 16,7 %), nedsatte thyroid stimulerende hormonniveauer (TSH, 30 mg: 8,4 %, 10 mg: 6,0 %) og nedsatte niveauer af frit T4 (30 mg: 10,5 %; 10 mg: 2,9 %). Disse reversible bivirkninger er dosisafhængige og kan derfor nedsættes ved reduktion af dosis.

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **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** |
| **Blod og lymfesystem**  |  | Anæmi, forhøjet jernbindings­kapacitet, nedsat monocyt-niveau; forhøjet trombocytter  |  |  |  |  |
| **Immunsystemet** |  |  |  |  |  | Anafylak-tiske reaktioner, overføl-somhed |
| **Det endokrine system** |  | Nedsat TSH, nedsat frit T4 |  |  |  |  |
| **Psykiske forstyrrelser** |  |  |  | Depression, forværring af depression, aggressive tendenser, angst, humørsving-ninger | Selvmord, selvmords-forsøg, selvmordstan-ker, psykotisk lidelse, unormal adfærd |  |
| **Nervesystemet** | Hovedpine | Svimmelhed |  | Benign intrakraniel hypertension |  |  |
| **Øjne** |  | Konjunktivit, tørre øjne, øjenirritation | Sløret syn, katarakt |  |  | Nedsat nattesyn |
| **Øre og labyrint** |  | Tinnitus |  |  |  |  |
| **Vaskulære sygdomme** |  | Rødme, hypertension |  | Vaskulitis |  |  |
| **Luftveje, thorax og mediastinum** |  |  | Epistaxis |  |  |  |
| **Mave-tarm-kanalen** |  | Kvalme, mundtørhed, opkastning | Dyspepsi |  |  | Inflamma-torisk tarmlidelse |
| **Lever og galdeveje** |  | Forhøjet transaminase 1) |  |  |  |  |
| **Hud og subkutane væv** |  | Tør hud, tørre læber, keilitis, eksem1), dermatitis1), erythem, alopeci | Pruritus, udslæt, hudafskal-ning, asteatotisk eksem | Neglelidelser, lysfølsomhed, hårtekstur-ændringer |  |  |
| **Knogler, led, muskler og bindevæv** |  | Arthralgi1), myalgi1 | Exostose, (hyperosto-se), anky­loserende spondylit |  |  |  |
| **Almene symptomer og reaktioner på administrations­stedet** |  | Træthed |  |  |  | Perifert ødem |
| **Undersøgelser** | Hypertri-glyceridæ-mi, nedsat high-densitet lipoprotein, hyperkole-sterolæmi | Forhøjet kreatinin fosfokinase i blodet |  |  |  |  |

1) Den overordnede forekomst af bivirkninger var ikke højere, end hvad der blev observeret i den tilsvarende placebogruppe.

De følgende bivirkninger er ikke blevet observeret i kliniske studier med alitretinoin, men er blevet observeret med andre retinoider: diabetes mellitus, farveblindhed (manglende ved farvesyn) og intolerance over for kontaktlinser (se pkt. 4.4).

Forandringer i knoglemineralisering og ekstra-ossøse forkalkninger er blevet forbundet med systemisk retinoidbehandling. I kliniske studier med alitretinoin blev der hyppigt konstateret degenerative forandringer af rygsøjlen og forkalkninger af ligamenter hos patienter med kronisk håndeksem inden behandling (*baseline*), med en mindre progression hos et lille antal patienter under behandlingen. Disse observationer var overensstemmende med aldersafhængige degenerative forandringer. Vurderinger af knogledensitet (DXA) viste ikke tegn på en dosisafhængig påvirkning af knoglemineralisering.

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**

Alitretinoin er et derivat af vitamin A. Alitretinoin er blevet administreret i onkologiske kliniske studier med doseringer på mere end 10 gange den terapeutiske dosering, der gives for kronisk håndeksem. De bivirkninger, der blev observeret, var i overensstemmelse med retinoid toksicitet og omfattede alvorlig hovedpine, diarré, ansigtsrødme og hypertriglyceridæmi. Disse bivirkninger var reversible.

**4.10 Udlevering**

NBS (kun til sygehuse og efter ordination af speciallæger i dermatologi)

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.0 Terapeutisk klassifikation**

ATC-kode: D 11 AH 04. Andre dermatologiske midler.

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Virkningsmekanisme

Den farmakologiske virkning af retinoider kan forklares ved deres virkninger på celleformering, celledifferentiering, apoptose, angiogenesis, keratinisering, sebum sekretion og immunomodulation. Ulig andre retinoider, der er specifikke agonister af enten RAR eller RXR receptorer, bindes alitretinoin til medlemmer af begge receptorfamilier. Mekanismen for alitretinoins virkning ved håndeksem er ukendt. Alitretinoin har vist immunomodulatoriske og anti-inflammatoriske virkninger, der er relevante ved hudinflammation. Alitretinoin undertrykker produktionen af chemokiner, som er involveret i rekruttering af leukocytter til de betændte hudområder, mindsker forøgelse af T-lymfocytter og antigenpræsenterende celler, og hæmmer virkningen på celledifferentiering. CXCR3 ligander og CCL20 chemokiner, der ses ved eksematøse hudlæsioner, nedsættes af alitretinoin i cytokin-stimulerede keratinocytter og hudendotheliaceller. Yderligere undertrykker alitretinoin udbredelsen af de cytokinaktiverede leucocytter og antigen-præsenterende celler.

Det er blevet observeret, at alitretinoin kun påvirker sebumsekretionen hos mennesker minimalt.

Klinisk virkning og sikkerhed

Sikkerhed og effekt af Alitretinoin Orifarm hos patienter med alvorlig kronisk håndeksem (CHE), der ikke responderer på behandling med potente topikale kortikosteroider, er vurderet i to randomiserede, dobbeltblindede, placebokontrollerede fase 3 studier.

Det primære endepunkt i disse studier var antallet af patienter, der opnåede Physicians Global Assessment (PGA) klassifikation af eksemfri eller næsten eksemfri hænder ved behandlingens afslutning (se tabel 1). Behandlingens varighed var 12 til 24 uger.

BAP00089-studiet (BACH) blev udført i Europa og Canada, og omfattede 1.032 alvorlige CHE patienter, der ikke havde haft effekt eller kun en forbigående effekt (begyndende forbedring og forværring af lidelsen trods fortsat behandling) på potente topikale kortikosteroider eller som var intolerante over for potente topikale kortikosteroider. Alle fænotyper af CHE blev inkluderet: ca. 30 % af patienterne havde kun hyperkeratonisk CHE, hovedparten af patienterne havde dog flere fænotyper. Stort set alle patienter havde tegn på hudinflammation, bestående af erythema og/eller blærer. Behandling med aliretinoin førte til en signifikant højere andel af patienter med eksemfri/næsten eksemfri hænder sammenlignet med placebo. Effekten var afhængig af dosis (se tabel 1).

Sekundære endepunkter, inkluderede den andel af partielle respondenter (patienter, der i det mindste opnåede en mild lidelse), tiden til respons (at opnå eksemfri eller næsten eksemfri hænder), reduktion i modificeret total læsion symptom score (mTLSS), patient global vurdering (PaGA) af lidelsens sværhedsgrad, og reduktion i lidelsens omfang (se tabel 1).

Det andet studie, BAP001346 (HANDEL) blev udført i USA, og omfattede 596 patienter med alvorlig CHE, der ikke havde haft effekt eller kun en forbigående effekt (begyndende forbedring og forværring af lidelsen trods fortsat behandling) på potente topikale kortikosteroider eller var intolerante over for potente topikale kortikosteroider. Patienterne blev anset som værende ikke-responderende, hvis de havde alvorlig CHE efter mindst 2 ugers behandling med et meget potent topikalt kortikosteroid, under en 16 ugers indkøringsperiode. Alle fænotyper af CHE var inkluderet.

Sekundære endepunkter inkluderede estimerede mediantider til effekt (tiden fra behandlingsstart i det randomiserede studie til første PGA vurdering af eksemfri eller næsten eksemfri hænder), reduktion i modificeret total læsion symptomscore (mTLSS), patient global vurdering (PaGA) af lidelsens sværhedsgrad, og reduktion i lidelsens omfang ved behandlingens afslutning (se tabel 1).

**Tabel 1: Resultater: Primære og sekundære endepunkter**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | **BAP00089 (BACH)** | **BAP01346 (HANDEL)** |
| **Primært endepunkt** | 10 mg | 30 mg | Placebo | 30 mg | Placebo  |
| **ITT population** | N = 418 | N = 409 | N = 205 | N = 298 | N = 298 |
| **PGA ved behandlingens afslutning n (%)** |
| Total responsrate | 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 %) |
| Næsten eksemfri | 76 (18,2 %) | 105 (25,7 %) | 28 (13,7 %) | 60 (20,1 %) | 30 (10,1 %) |
| Sammenlignet med placeboa | P = 0,004 | P <0,001 | NA | P <0,001 | NA |
| **Sekundært endepunkt** |
| **PaGA ved behandlingens afslutning n (%)** |
| Eksemfri eller næsten eksemfri | 101 (24,2 %) | 163 (39,9 %) | 31 (15,1 %) | 117 (39,3 %) | 41 (13,8 %) |
| Sammenlignet med placeboa | P = 0,013 | P <0,001 | NA | P <0,001 | NA |
| **Ændring i mTLSS fra *baseline* til behandlingens afslutning i procent** |
| Gennemsnit (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 placebob | P <0,001 | P <0,001 | NA | P <0,001 | NA |
| **Ændring i lidelsens omfang fra *baseline* til behandlingens afslutning i procent** |
| Gennemsnit (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 placebob | P = 0,016 | P <0,001 | NA | P <0,001 | NA |
| **Mediantid til respons for respondenter ved behandlingens afslutning** |
| Median (dage) | 115,0 | 85,0 | 141 | 65,0 | 117,0 |
| Sammenlignet med placeboc | P = 0,01 | P <0,001 | NA | P <0,001 | NA |
| **Partiel responsrate (eksemfri, næsten eksemfri, eller mild lidelse)** |
| N (%) | 207 (49,5 %) | 254 (62,1 %) | 74 (36,1 %) | NA | NA |

a: Fra parvise kontinuitetskorrigeret chi-square tests *versus* placebo baseret på andelen af respondenter.

b: Fra non-parametrisk Kruskal Wallis test *versus* placebo baseret på gennemsnitlig ændring fra *baseline*.

c: Fra Log-rank test *versus* placebo baseret på mediantid til respons.

Behandlingsvarighed

En longitudinal dosisresponsanalyse af fase 3 studier (BAP00089, BAP001346 og BAP00091 – Kohorte A) viste, at når patienter først havde eksemfri eller næsten eksemfri hænder, så var der ikke nogen sammenhæng mellem behandlingsvarigheden og sandsynligheden for tilbagefald. Derfor anbefales seponering af behandlingen hos patienter, som har opnået eksemfri eller næsten eksemfri hænder i løbet af 24 uger (se pkt. 4.2). I de pivotale kliniske studier fik 67 % af patienterne, som responderede på alitretinoin, ikke tilbagevendende alvorlig lidelse 24 uger efter behandlingsophør, og de var derfor ikke kandidater til genbehandling inden for den periode.

Genbehandling

Et genbehandlingsstudie (BAP00091 – Kohorte A) undersøgte virkningen og sikkerheden af et andet behandlingsforløb hos patienter, der tidligere havde responderet på behandlingen i studiet BAP00089, men som fik tilbagefald. Patienterne blev randomiseret til samme dosis, som de modtog i deres indledende behandling (10 mg eller 30 mg) eller til placebo i forholdet 2:1 (N=70 alitretinoin, N=47 placebo). Resultaterne viser, at patienter, som tidligere har responderet på behandling med alitretinoin, kan få gavn af genbehandling.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Absorption

Alitretinoin er et lavopløseligt, lavpermeabelt stof med en lav eller variabel biotilgængelighed. Alitretinoin bliver ikke absorberet konstant fra mave-tarm-kanalen i fastende tilstand. Den systemiske eksponering er væsentlig øget (>2 gange), når det tages sammen med et måltid med højt fedtindhold.

*In vitro* data fra et gastrointestinalt system viste, at mængden af alitretinoin, som er tilgængelig for absorption, ændrer sig ved indtagelse af fedt (når det indtages sammen med et måltid med ca. 25 % fedt, er mængden, der er tilgængelig for absorption, mindre end hvis det indtages med et måltid med ~40 % eller ~60 % fedt). For at maksimere eksponeringen, skal alitretinoin derfor administreres sammen med at hovedmåltid en gang daglig og helst på samme tidspunkt hver dag.

Efter administration af 30 mg alitretinoin en gang daglig med et måltid, der indeholder omkring 40 % fedt, er den gennemsnitlige Tmax 4 timer, den gennemsnitlige Cmax er 177 ng/ml og den gennemsnitlige AUC(0-τ) er 405 ng\*t/ml.

Maksimale plasmakoncentrationer (Cmax) og optagelse (AUC) af alitretinoin stiger med stigende enkeltdoser over området 5 mg til 150 mg. Alitretinoins AUC-værdier stiger proportionalt med dosis for doser en gang daglig på 10 mg og 30 mg. Alitretinoins Cmax kan stige mindre end proportionalt, når dosis øges.

Fordeling

Alitretinoin er 99,1 % bundet til plasmaproteiner. Alitretinoins fordelingsvolumen er anslået at være større end det ekstracellulære volumen (> 14 L), men mindre en kroppens totale vandindhold.

Biotransformation

Alitretinoin metaboliseres af CYP2C9, CYP2C8 og CYP3A4 isoenzymer til 4-oxo-alitretinoin. Begge stoffer gennemgår isomerisering til tretinoin (eller isotretinoin) og deres 4-oxometabolitter. Efter oral administration af alitretinoin er 4-oxo-alitretinoin den circulerende aktive metabolit der primært observeres, med en AUC der er > 70 % af udgangsstoffets AUC. Alitretinoins isomerer (tretinoin, isotretinoin) og 4-oxo-alitretinoin (4-oxo-tretinoin og 4-oxo-isotretinoin) redegør for < 12 % af udgangsstoffets eksponering. 4-oxo-alitretinoin bliver yderligere glucuronideret og elimineret via urinen.

Der er ingen konsistente tidsafhængige ændringer (hverken induktion eller akkumulering) i alitretinoins farmakokinetik eller dets målte metabolitter.

Elimination

Alitretinoin er et endogent retinoid. Alitretinoinkoncentrationer vender tilbage til endogene niveauer inden for 2 til 3 dage efter afslutning af behandlingen.

Udskillelsen af en radioaktivt mærket dosis alitretinoin var fuldstændig med ca. 94 % af dosis genfundet inden for 14 dage. Radioaktivt mærket stof blev hovedsagelig elimineret via urinen som metabolitter (63 %, med < 1 % som uændret udgangsstof), med en mindre del (ca. 30 % med 1 % som uændret udgangsstof) via fæces. Den mest eliminerede metabolit er glucuronidet af 4-oxo-alitretinoin, der i urinen udgør 6,5 % af den indtagne dosis.

Elimineringshalveringstiden var i gennemsnit 9 timer for alitretinoin og 10 timer for 4-oxo-alitretinoin.

Farmakokinetik i særlige populationer

Alitretinoins farmakokinetik og dets målte metabolitter hos særlige populationer (overvægt, køn, alder og nedsat nyrefunktion) blev undersøgt i et studie med 32 patienter med moderat til svær CHE, som fik alitretinoin i 12 til 24 uger. Disse undersøgelser viste:

*Overvægt*

Øget kropsvægt eller body mass index (BMI) resulterer ikke i klinisk signifikante ændringer i eksponeringen af alitretinoin eller 4-oxo-alitretinoin.

*Køn*

Der er ingen klinisk signifikante kønsrelaterede forskelle i alitretinoins eller 4-oxo-alitretinoins AUC eller Cmax.

*Ældre*

Selvom de farmakokinetiske data hos ældre patienter er begrænsede (n=6 over 60 år og n=3 over 65 år) synes der ikke at være en sammenhæng mellem stigende alder og dosis-normaliseret AUC eller Cmax af alitretinoin eller 4-oxo-alitretinoin.

En longitudinal dosis-respons model fra kliniske effektstudier viste, at ældre patienter (n=126) har et tidligere og mere udtalt behandlingsrespons og er mindre tilbøjelige til at få tilbagefald, men er mere tilbøjelige til at få forhøjede triglyceridniveauer efter 12 til 16 ugers behandling.

*Nedsat nyrefunktion*

Der er ikke tilgængelige data hos patienter med moderat nedsat nyrefunktion, men alitretinoins farmakokinetik er ikke påvirket hos patienter med let nedsat nyrefunktion, med en gennemsnitlig AUC på 342 (område: 237-450) og 312 (195-576) ng\*t/ml hos patienter med en estimeret kreatininclearance på henholdsvis 60-90 ml/min (n=8) eller >90 ml/min (n=23), normaliseret til en 30 mg alitretinoindosis. 4-oxo-alitretinoins Cmax og AUC(0-τ) kan være lidt højere hos patienter med let nedsat nyrefunktion, men effekten er lille (<20 %).

Det er ingen tilgængelige data fra patienter med svær nedsat nyrefunktion (CrCl <30 ml/min) eller *end stage* nyresygdom.

*Nedsat leverfunktion*

Et farmakokinetisk studie med 8 patienter med levercirrose og Child-Pugh klasse A (let, n=6) eller B (moderat, n=2) og 8 raske køns-, alder-, højde- og vægtmatchede patienter viste, at det ikke var nogen klinisk relevant forskel i alitretinoins Cmax (gennemsnit ± standardafvigelse [SD]: henholdsvis 101 ± 40 ng/ml *versus* 144 ± 40 ng/ml) eller AUC (gennemsnit ± SD: henholdsvis 248 ± 116 ng/ml *versus* 314 ± 86 ng/ml) mellem patienter med nedsat leverfunktion og raske patienter. 4-oxo-alitretinoins Cmax (gennemsnit ± SD: henholdsvis 30 ± 20 ng/ml *versus* 56 ± 25ng/ml) og AUC (gennemsnit ± SD: henholdsvis 162 ± 82 ng/ml *versus* 219 ± 49 ng/ml) er lavere hos patienter med nedsat leverfunktion.

Der er ingen tilgængelige data hos patienter med svær nedsat leverfunktion og der er begrænsede data hos patienter med moderat nedsat leverfunktion.

Alitretinoins kinetik er ikke blevet undersøgt hos patienter under 18 år.

**5.3 Prækliniske sikkerhedsdata**

Akut toksicitet

Som med andre retinoider var den akutte toksicitet af alitretinoin lav hos mus og rotter. LD50 efter intraperitoneal administration var >4.000 mg/kg efter 24 timer og 1.400 mg/kg efter 10 dage. Den omtrentlige LD50 efter oral administration hos rotter var 3.000 mg/kg.

Kronisk toksicitet

Alitretinoin blev testet i langtidsforsøg op til 9 måneder hos hunde og 6 måneder hos rotter. Tegn på toksicitet var dosis-relateret og viste sig ved eksponeringer, som var sammenlignelige med den terapeutiske humane eksponering baseret på AUC. Effekten var karakteristisk for retinoider (overensstemmende med hypervitaminosis A), og var generelt spontant reversible.

Teratogenicitet

Som andre retinoider har alitretinoin vist sig at være teratogent *in vitro* og *in vivo*.

På grund af alitretinoins teratrogene potentiale skal kvinder i den fødedygtige alder følge det strenge graviditetsforebyggelsesprogram under og 1 måned efter alitretinoinbehandlingen (se pkt. 4.3, pkt. 4.4 samt pkt. 4.6).

Fertilitet

I et fertilitets- og tidligt embryogenitisk udviklingsstudie blev alitretinoin testet på rotter. Selv ved de højest testede doser, som nåede lignende plasmakoncentrationer som dem observeret hos mennesker, blev der ikke observeret nogen påvirkning af mandlige eller kvindelige reproduktive parametre.

Som med andre retinoider blev der observeret reversible virkninger på hanforsøgsdyrenes reproduktionsorganer i form af forstyrret spermatogenese og tilhørende nedbrydende skader på testiklerne. Sikkerhedsmargen hos hunde med hensyn til ingen-toksisk-påvirkning af de mandlige reproduktionsorganer var 1-6 for en human dosis på 30 mg.

Mutagenicitet

I *in vitro* eller *in vivo* test har alitretinoin vist sig ikke at være mutagent.

Carcinogenicitet

Alitretinoin blev testet i 2-årige karcinogenicitetsforsøg hos rotter og mus. Dosis-relateret retinoid-specifik toksicitet blev konstateret ved højere doser, men der blev ikke set carcinogent potentiale.

Fototoksicitet

Det blev konstateret *in vitro* og *in vivo*, at alitretinoin er fototoksisk.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Kapselindhold

Sojaolie, renset

Sojaolie, delvist hydrogeneret

Vegetabilsk olie, hydrogeneret

Glycerolmonostearat

Triglycerider, middelkædelængde

α-Tocopherol, all-rac-

Kapselskal

Gelatine

Glycerol

Sorbitol

Titandioxid (E171)

Jernoxid, gul (E172)

Vand

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

3 år.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

**6.5 Emballagetyper og pakningsstørrelser**

Blister.

**6.6 Regler for destruktion og anden håndtering**

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

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Medartuum AB

Ostra Hamngatan 26

411 09, Goteborg
Sverige

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

70563

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

14. maj 2024

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

-