

## **VALMISTEYHTEENVETO**

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Alitretinoin Orifarm 10 mg kapselit, pehmeät.  
Alitretinoin Orifarm 30 mg kapselit, pehmeät.

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi pehmeä kapseli sisältää 10 mg tai 30 mg alitretinoiinia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

Soijaöljy. Yksi 10 mg kapseli sisältää 93 mg soijaöljyä.

Soijaöljy. Yksi 30 mg kapseli sisältää 279 mg soijaöljyä.

Sorbitoli. Yksi 10 mg kapseli sisältää 13 mg sorbitolia.

Sorbitoli. Yksi 30 mg kapseli sisältää 26 mg sorbitolia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Kapseli, pehmeä.

10 mg: vaaleanruskea, soikea, pehmeä liivatekapseli, likimääräinen pituus 10 mm, likimääräinen leveys 6 mm, joka sisältää keltaista tai oranssia, läpinäkymätöntä viskoosia suspensiota.

30 mg: keltainen, soikea, pehmeä liivatekapseli, likimääräinen pituus 13 mm, likimääräinen leveys 8 mm, joka sisältää keltaista tai oranssia, läpinäkymätöntä viskoosia suspensiota.

## 4. KLIINISET TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Alitretinoin Orifarm on tarkoitettu käytettäväksi aikuisille, joilla on vaikea krooninen käsieksseema, joka ei reagoi hoitoon vahvoilla paikallisesti käytettävillä kortikosteroideilla.

Jos potilaan ihottuma on pääasiassa hyperkeratoottinen, se reagoi hoitoon todennäköisemmin kuin silloin, jos ihottuma liittyy pääasiassa dyshidroosiin (ks. kohta 5.1).

### 4.2 Annostus ja antotapa

Alitretinoin Orifarm -valmistetta saavat määrätä vain ihotautilääkärit tai lääkärit, joilla on kokemusta systeemisten retinoidien käytöstä ja jotka ymmärtävät täysin systeemisten retinoidien käyttöön liittyvät riskit ja potilaan tilan seurannan tarpeen. Alitretinoiini Orifarm -valmisteen määrääminen naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, on rajoitettava 30 päivän hoitojaksoon, ja hoidon jatkaminen vaatii uuden lääkemääräyksen. Ihannetapauksessa raskaustestin, Alitretinoin Orifarm -lääkemääräyksen ja annostelun tulisi tapahtua samana päivänä.

### Annostus

Alitretinoin Orifarm -valmisteen suositeltu annos on 10 mg tai 30 mg kerran vuorokaudessa.

Alitretinoin Orifarm -valmisteen suositeltu annos on 30 mg kerran vuorokaudessa. Annoksen pienentämistä 10 mg:aan kerran vuorokaudessa voidaan harkita, jos potilaalla esiintyy häiritseviä haittavaikutuksia. Tutkimuksissa, joissa tutkittiin 10 mg ja 30 mg:n päivittäisiä annoksia, kummatkin annokset tehosivat tautiin. 30 mg:n annoksella oli nopeampi vaste ja suurempi vasteprosentti. 10 mg:n päivittäiseen annokseen liittyi vähemmän haittavaikutuksia (ks. kohta 5.1).

#### *Hoitojakson pituus*

Alitretinoin Orifarm -valmisteen hoitojakso voi olla 12 – 24 viikkoa vasteen mukaan. Hoidon keskeyttämistä suositellaan potilaille, joilla on täysin tai lähes terveet kädet ennen kuin 24 viikkoa on kulunut (ks. kohta 5.1). Hoidon keskeyttämistä on myös harkittava, jos potilaan sairaus on edelleen vaikea ensimmäisen 12 yhtäjaksoisen hoitoviikon jälkeen.

#### *Hoidon uusiminen*

Taudin uusiutuessa potilaat voivat hyötyä Alitretinoin Orifarm -lisähoitojaksoista (ks. kohta 5.1).

Potilaalle ei saa määrätä Alitretinoin Orifarm -valmistetta, jos ihottuma voidaan saada hoitotasapainoon tavanomaisin hoitomenetelmin, kuten ihoa suojaamalla, allergeeneja ja ihon ärsytystä aiheuttavia tekijöitä välttämällä ja voimakkailla paikallisesti käytettävillä kortikosteroideilla.

#### *Pediatriset potilaat*

Alitretinoin Orifarm -valmistetta ei suositella alle 18-vuotiaille potilaille.

#### *Munuaisten vajaatoiminta*

Alitretinoin Orifarm on vasta-aiheinen potilaille, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta tai loppuvaiheen munuaissairaus (ks. kohta 4.3).

Alitretinoin Orifarm -valmistetta ei suositella käytettäväksi potilaille, joilla on keskivaikea munaisten vajaatoiminta, koska tietoa ei ole riittävästi (ks. kohta 5. 2).

Annostusta tai annosteluväliä ei tarvitse muuttaa potilailla, joilla on lievä munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 5.2).

#### *Maksan vajaatoiminta*

Alitretinoin Orifarm on vasta-aiheinen potilaille, joilla on maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.3).

#### *Iäkkäät*

Annostusta tai annosteluväliä ei tarvitse muuttaa yli 65-vuotiaille potilaille (ks. kohta 5.2).

#### Antotapa

Kapselit tulee ottaa pääaterian yhteydessä kerran päivässä, mieluiten samaan aikaan joka päivä (ks. kohta 5.2). Kapselit tulee niellä kokonaisina.

### **4.3 Vasta-aiheet**

Alitretinoin Orifarm sisältää sojaöljyä. Potilaiden, jotka ovat allergisia maapähkinälle tai soijalle, ei tule käyttää tätä lääkettä.

Raskaus on Alitretinoin Orifarm -valmisteen ehdoton vasta-aihe (ks. kohta 4.6).

Alitretinoin Orifarm on vasta-aiheinen naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, elleivät kaikki raskaudenkehäisyohjelman ehdot täyty (ks. kohta 4.4).

Alitretinoin Orifarm on vasta-aiheinen imettäville äideille.

Alitretinoin Orifarm on myös vasta-aiheinen potilaille, joilla on

- maksan vajaatoiminta
- vaikea munuaisten vajaatoiminta
- kontrolloimaton hyperkolesterolemia

- kontrolloimaton hypertriglyseridemia
- kontrolloimaton hypertyreososi
- A-hypervitamiinosisi
- yliherkkyys joko alitretinoinin tai muulle retinoidille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille, erityisesti pähkinä- tai soija-allergiatapauksissa
- samanaikainen tetrasykliinihoito (ks. kohta 4.5).

#### 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

##### **Teratogeenisuus**

Alitretinoin Orifarm on ihmiselle erittäin teratogeeninen ja aiheuttaa hyvin yleisesti vaikeita ja henkeä uhkaavia synnynnäisiä kehityshäiriöitä.

##### **Alitretinoin Orifarm on ehdottoman vasta-aiheinen:**

- Raskaana oleville naisille
- Naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, elleivät kaikki raskaudenehkäisyohjelman ehdot täyty

#### **Raskaudenehkäisyohjelma**

Tämä lääkevalmiste on TERATOGEENINEN.

Alitretinoini on vasta-aiheinen naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, elleivät kaikki seuraavat raskaudenehkäisyohjelman ehdot täyty:

- Alitretinoin Orifarm on tarkoitettu aikuisille, joilla on vaikea krooninen käsi-ihottuma, joka ei reagoi paikalliseen hoitoon vahvoilla kortikosteroideilla (ks. kohta 4.1 “Käyttöaiheet”).
- Raskaaksi tulon mahdollisuus on arvioitava jokaisen naispotilaan kohdalla.
- Nainen ymmärtää teratogeenisen riskin.
- Hän ymmärtää tiukan kuukausittaisen seurannan tarpeen.
- Nainen ymmärtää tehokkaan ehkäisyn tarpeen ja suostuu käyttämään tehokasta ehkäisymenetelmää keskeytyksittä 1 kuukauden ajan ennen hoidon aloittamista, koko hoidon ajan ja 1 kuukauden ajan hoidon päätyttyä. Käytössä on oltava vähintään yksi erittäin tehokas ehkäisymenetelmä (käyttäjistä riippumaton menetelmä) tai kaksi toisiaan täydentävää käyttäjistä riippuvaista ehkäisymenetelmää.
- Ehkäisymenetelmästä päätettäessä naisen tilanne on arvioitava aina yksilöllisesti ja hänet on otettava mukaan päätöksentekoon, jotta hän sitoutuisi valitun ehkäisymenetelmän käyttöön.
- Naisen on noudatettava kaikkia tehokasta ehkäisyä koskevia ohjeita, vaikka hänellä ei olisi kuukautisia.
- Naiselle on kerrottu ymmärrettävästi raskauden mahdollisista seurauksista ja siitä, että hänen on viipymättä otettava yhteys lääkäriin, mikäli raskauden riski on olemassa tai hän saattaa olla raskaana.
- Nainen ymmärtää säännöllisten raskaustestien tarpeen ja suostuu niihin ennen hoidon aloitusta, mieluiten kuukausittain hoidon aikana ja 1 kuukauden kuluttua hoidon päättymisestä.
- Nainen vahvistaa ymmärtäneensä alitretinoinin käyttöön liittyvät vaarat ja tarpeelliset varotoimenpiteet.

Nämä ehdot koskevat myös naisia, jotka eivät ole seksuaalisesti aktiivisia, paitsi jos lääkkeen määrääjän mielestä on olemassa painavia sitä, joiden perusteella raskauden riskiä ei ole.

Lääkkeen määrääjän on varmistettava seuraavat seikat:

- Potilas noudattaa edellä lueteltuja ehkäisyohjeita ja vahvistaa ymmärtäneensä ne riittävän hyvin.
- Potilas on hyväksynyt edellä luetellut ehdot.
- Potilas ymmärtää, että hänen on käytettävä keskeytyksittä ja oikealla tavalla yhtä erittäin tehokasta ehkäisymenetelmää (käyttäjistä riippumatonta menetelmää) tai kahta toisiaan täydentävää, käyttäjistä riippuvaista ehkäisymenetelmää vähintään 1 kuukauden ajan ennen hoidon aloittamista, koko hoidon ajan ja vähintään 1 kuukauden ajan hoidon päätyttyä.
- Raskaustestin on oltava negatiivinen ennen hoidon aloittamista, hoidon aikana ja 1 kuukauden kuluttua hoidon päättymisestä. Raskaustestien päivämäärät ja tulokset on dokumentoitava.

Jos potilas tulee raskaaksi alitretinoiinin käytön aikana, hoito on lopetettava ja potilas ohjattava teratologiaan erikoistuneelle tai siihen perehtyneelle lääkärille arviointia ja neuvontaa varten.

Jos potilas tulee raskaaksi hoidon päätyttyä, vaikeiden ja vakavien sikiöpämuodostumien riski on yhä mahdollinen. Riski on olemassa, kunnes valmiste on poistunut elimistöstä kokonaan eli kuukauden kuluessa hoidon päättymisestä.

### **Ehkäisy**

Naispotilaalle on annettava perusteelliset tiedot raskauden ehkäisystä, ja hänet on ohjattava ehkäisyneuvontaan, mikäli hän ei käytä tehokasta ehkäisyä. Jos lääkkeen määräävä lääkäri ei pysty näitä tietoja antamaan, potilas on ohjattava asianmukaiselle terveydenhuollon ammattilaiselle.

Mikäli naispotilas voi tulla raskaaksi, hänen on käytettävä vähintään yhtä erittäin tehokasta ehkäisymenetelmää (käyttäjistä riippumatonta menetelmää) tai kahta toisiaan täydentävää, käyttäjistä riippuvaista ehkäisymenetelmää. Ehkäisyä on käytettävä vähintään 1 kuukauden ajan ennen hoidon aloittamista, koko hoidon ajan ja vähintään 1 kuukauden ajan alitretinoinihoidon päättymisestä. Tämä koskee myös potilaita, joilla ei ole kuukautisia.

Ehkäisymenetelmästä päätettäessä naisen tilanne on arvioitava aina yksilöllisesti ja hänet on otettava mukaan päätöksentekoon, jotta hän sitoutuisi valitun ehkäisymenetelmän käyttöön.

### **Raskaustestit**

Paikallisen käytännön mukaan suositellaan terveydenhuoltohenkilöstön valvonnassa tehtäviä raskaustestejä (minimiherkkyys 25 mIU/ml, seuraavasti).

#### *Ennen hoidon aloittamista*

Potilaalle on tehtävä terveydenhuoltohenkilöstön valvonnassa raskaustesti vähintään kuukauden kuluttua ehkäisymenetelmän käytön aloittamisesta ja juuri ennen (mieluiten muutama vuorokausi ennen) lääkkeen määräämistä. Näin varmistetaan, ettei potilas ole raskaana aloittaessaan alitretinoinilääkityksen.

#### *Seurantakäynnit*

Seurantakäynnit on järjestettävä säännöllisesti, mieluiten kuukausittain. Kuukausittaisten terveydenhuoltohenkilöstön valvonnassa tehtävien raskaustestien tarve on arvioitava paikallisen käytännön mukaisesti ottaen huomioon potilaan seksuaalisen aktiivisuuden, ehkäisymenetelmän ja lähiajan kuukautisanamneesin (poikkeavat kuukautiset, poisjääneet kuukautiset tai kuukautisten puuttuminen). Mikäli seurantatestit ovat tarpeen, ne on tehtävä reseptin uusimiskäynnin yhteydessä tai enintään 3 vuorokautta ennen käyntiä.

#### *Hoidon lopetus*

Naisille on tehtävä vielä yksi raskaustesti 1 kuukauden kuluttua hoidon päättymisestä.

### **Määräys- ja toimittamisrajoitukset**

Naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, Alitretinoin Orifarm-valmistetta on hyvä määrätä kerrallaan enintään 30 vuorokaudeksi, jotta säännöllinen seuranta raskaustesteineen toteutuisi. Ihannetapauksessa raskaustestin, Alitretinoin Orifarm -lääkemääräyksen ja annostelun tulisi tapahtua samana päivänä.

Kuukausittaisen seurannan ansiosta varmistetaan raskaustestien ja seurannan säännöllisyys ja se, ettei potilas ole raskaana ennen seuraavaa lääkkeenottojaksoa.

### **Miespotilaat**

Saatavilla olevan tiedon mukaan odottavan äidin altistus Alitretinoin Orifarm -valmistetta saavan miehen siemennesteen kautta ei ole riittävä, jotta se aiheuttaisi teratogeenisuutta. Ei-kliinisten havaintojen perusteella miehen hedelmällisyys voi heikentyä Alitretinoin Orifarm -hoidon vaikutuksesta (ks. kohta 5.3). Miespotilaita on muistutettava siitä, etteivät he saa antaa lääketään kenellekään muulle, etenkin naisille.

## **Muut varotoimet**

Potilaita on neuvottava olemaan antamatta tätä lääkevalmistetta toiselle henkilölle ja palauttamaan käyttämättömät kapselit apteekkiin hoidon päätyttyä.

Potilaat eivät saa luovuttaa verta alitretinoiinihoidon aikana eitävää kuukauteen hoidon päättymisen jälkeen, sillä sikiövaurioiden riski on olemassa, jos verensiiron saaja on raskaana.

## **Koulutusmateriaali**

Auttaakseen lääkäreitä, apteekkihenkilökuntaa ja potilaita välttämään sikiön altistumista alitretinoiiniin myyntiluvan haltija laatii koulutusmateriaalia. Koulutusmateriaali on laadittu alitretinoiiniin teratogeenisuutta koskevien varoitusten tehostamiseksi ja siinä neuvotaan ehkäisystä ennen hoidon aloittamista sekä annetaan ohjeita raskaustestien tarpeellisuudesta.

Lääkärin on annettava kaikille potilaille (sekä miehille että naisille) perusteelliset tiedot teratogeenisuusriskistä sekä raskaudenehkäisyohjelmassa määritellyistä tiukoista ehkäisyvaatimuksista.

### *Psyykkiset häiriöt*

Systeemisillä retinoideilla, mukaan lukien alitretinoiini, hoitoa saaneilla potilailla on ilmoitettu masennusta, masennuksen pahenemista, ahdistuneisuutta, taipumusta aggressiivisuuteen, mielialanvaihtelua, psykoottisia oireita ja hyvin harvinaisissa tapauksissa itsemurha-ajatuksia, itsemurhayrityksiä ja itsemurhia (ks. kohta 4.8). Erityistä varovaisuutta on noudatettava potilailla, joilla on ollut masennusta, ja kaikkia potilaita on seurattava masennusoireiden varalta ja heidät on tarvittaessa ohjattava asianmukaiseen hoitoon. Potilailta on tiedusteltava psyykkisistä häiriöistä, masennuksesta ja mielialan muutoksista ennen Alitretinoin Orifarm -hoidon aloittamista ja jokaisella käynnillä hoidon aikana. Potilaiden tulee lopettaa Alitretinoin Orifarm -valmisteen käyttö, jos heillä ilmenee masennusta, mielialahäiriötä, psykoosia tai aggressiivisuutta. Alitretinoin Orifarm -hoidon lopettaminen ei kuitenkaan välttämättä lievitä oireita riittävästi, ja siksi tarkemmat psykiatriset tai psykologiset arvioinnit voivat olla tarpeen.

Perheen ja ystävien tietoisuus asiasta voi olla hyödyksi mahdollisen mielenterveysongelman havaitsemisessa.

### *UV-valo*

Retinoidihoito tehostaa UV-valon vaikutuksia. Tämän takia potilaiden tulisi välttää liiallista altistumista auringonvalolle ja solariumin valvomatonta käyttöä. Tarvittaessa potilaan tulisi käyttää auringonsuojatuotetta, jonka suojakerroin (SPF) on vähintään 15.

### *Iho ja ihonalainen kudokset*

Jos potilaan iho ja huulet ovat kuivat, häntä on kehoitettava käyttämään ihoa kosteuttavia voiteita ja huulirasvaa.

### *Tuki- ja liikuntaelimestön ja sidekudosten häiriöt*

Muihin systeemisiin retinoidihoitoihin on liitetty luumuutoksia, kuten ennenaikainen epifyysilinjan sulkeutuminen, hyperostoosi sekä jänteiden ja nivelsiteiden kalkkiutuminen.

Myalgiaa, artralgiaa ja seerumin kreatiniinifosfokinaasiarvojen nousua on havaittu alitretinoiiniin hoidetuilla potilailla.

### *Silmäsairaudet*

Alitretinoiinihoitoon on yhdistetty kuivasilmäisyyttä. Oireet yleensä paranevat hoidon lopettamisen jälkeen. Kuivasilmäisyyttä voi helpottaa käyttämällä silmävoidetta tai keinokyyneleitä. Piilolinssien sietokyvyttömyyttä voi esiintyä, mikä voi edellyttää silmälasien käyttöä hoidon aikana.

Systeemisillä retinoideilla annettuun hoitoon on liittynyt sarveiskalvosamentumaa ja sarveiskalvotulehdusta. Alitretinoiinihoitoa saaneilla on havaittu hämäränäön heikkenemistä. Tällaiset vaikutukset häviävät yleensä hoidon keskeyttämisen jälkeen.

Jos potilaalla on näköhäiriöitä, hänet tulisi ohjata silmälääkärille. Alitretinoinihoidon lopettaminen saattaa olla tarpeen.

#### *Hyvänlaatuinen kallonsisäinen hypertensio*

Systeemiseen retinoidihoitoon, alitretinoiini mukaan lukien, on yhdistetty hyvänlaatuinen kallonsisäinen hypertensio, johon on joskus liittynyt tetrasykliinien samanaikainen käyttö (ks. kohta 4.3 ja kohta 4.5). Hyvänlaatuisen kallonsisäisen hypertension oireita ja merkkejä ovat päänsärky, pahoinvointi ja oksentelu, näköhäiriöt ja papillaedeema. Potilaiden, joilla esiintyy hyvänlaatuisen kallonsisäisen hypertension oireita, tulee lopettaa välittömästi alitretinoiinin käyttö.

#### *Lipidiaineenvaihdunta*

Alitretinoiiniin on yhdistetty plasman kolesteroli- ja triglyseridiarvojen kohoaminen. Seerumin kolesteroli- ja triglyseridiarvoja (paastoarvoja) on seurattava. Alitretinoiinin käyttö tulee keskeyttää, jos hypertriglyseridemia ei pysy hyväksytyllä tasolla.

#### *Pankreatiitti*

Alitretinoin Orifarm -hoito on keskeytettävä, jos ilmenee haimatulehduksen oireita (ks. kohta 4.8) Triglyseridiarvoihin, jotka ovat yli 800 mg/dl (9 mmol/l), on joskus yhdistetty akuutti haimatulehdus, joka voi olla kuolemaan johtava.

#### *Kilpirauhastoiminta*

Kilpirauhasen toimintakokeiden muutoksia on havaittu alitretinoiinia saavilla potilailla. Useimmin ne on havaittu tyreotropiinitasojen (TSH) ja T4-pitoisuuden (vapaa tyroksiini) palautuvana pienenemisenä.

#### *Maksa- ja sappihäiriöt*

Muihin systeemiisiin retinoidihoitoihin on yhdistetty maksan transaminaasien ohimenevä ja palautuva suureneminen. Jos transaminaasitasojen kohoaminen on pitkäaikaista ja kliinisesti merkittävää, annoksen pienentämistä tai hoidon lopettamista on harkittava.

#### *Ruoansulatuskanavan häiriöt*

Systeemisten retinoidien, myös alitretinoiinin, käyttöön on liittynyt tulehduksellista suolistosairautta (paikallinen ileiitti mukaan lukien) potilailla, joilla ei ole aiemmin ollut suolistosairauksia. Jos potilaalla on vaikea ripuli, tulehduksellisen suolistosairauden diagnoosia on harkittava ja alitretinoinihoito on lopetettava heti.

#### *Allergiset reaktiot*

Systeemisten retinoidien käytön yhteydessä, toisinaan aiemmin tapahtuneen paikallisen retinoidialtistuksen jälkeen, on raportoitu harvinaisina tapauksina anafylaktisia reaktioita. Allergisia ihoreaktioita on raportoitu harvoin. Vakavaa allergista vaskuliittia, johon liittyy usein purppuraa (mustelmia ja punaisia laikkuja iholla) raajoissa ja oireita muuallakin kuin ihossa, on raportoitu. Vaikeat allergiset reaktiot edellyttävät hoidon keskeyttämistä ja potilaan tilan tarkkaa seuranta.

#### *Korkean riskin potilaat*

Tavallista tiheämpi seerumin lipidiarvojen ja /tai veren sokeriarvon seuranta voi olla tarpeen alitretinoinihoitoa saaville potilaille, joilla on diabetes, ylipainoa, sydämeen ja verisuoniin liittyviä riskitekijöitä tai lipidiaineenvaihdunnan häiriö.

#### *Alitretinoin Orifarm sisältää sorbitolia*

Samanaikainen sorbitolia (tai fruktoosia) sisältävien valmisteiden käyttö tai sorbitolin (tai fruktoosin) saanti ravinnosta tulee ottaa huomioon. Suun kautta otettavien lääkevalmisteiden sorbitolipitoisuus saattaa vaikuttaa muiden samaan aikaan suun kautta annettavien lääkevalmisteiden biologiseen hyötyosuuteen.

## **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

### *Farmakokineettinen yhteisvaikutus*

Alitretinoiini metaboloituu sytokromin P450 (CYP) 2C9, CYP2C8, CYP3A4 välityksellä ja muuttuu isomeeriksi.

*Lääkkeet, joiden samanaikainen käyttö voi vaikuttaa alitretinoiinin farmakokinetiikkaan*  
CYP3A4-estäjien, kuten ketokonatsolin, samanaikainen käyttö suurentaa plasman alitretinoiinipitoisuutta, joten annoksen pienentämistä 10 mg:aan on harkittava. Muiden CYP3A4-estäjien vaikutusta ei ole tutkittu.

Annosta on pienennettävä 10 mg:aan kun alitretinoiinia käytetään samanaikaisesti voimakkaan CYP2C9-estäjän (esim. flukonatsoli, mikonatsoli, oksandroloni) tai voimakkaan CYP2C8-estäjän (esim. gemfibrotsiili) kanssa.

Simvastatiini ei vaikuttanut alitretinoiinin farmakokineettisiin ominaisuuksiin.

Farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia ei havaittu, kun alitretinoiinia annettiin samanaikaisesti siklosporiinin kanssa.

*Alitretinoiinin vaikutus muiden samanaikaisesti käytettyjen lääkkeiden farmakokinetiikkaan*  
Alitretinoiini voi lisätä altistusta CYP2C8-substraateille. Siksi amiodaronin (CYP2C8-substraatti, jolla on pitkä puoliintumisaika ja kapea terapeuttinen indeksi) samanaikaista antoa ei suositella. On syytä noudattaa varovaisuutta, jos alitretinoiinia annetaan samanaikaisesti toisen CYP2C8:n substraatin (esim. paklitakseli, rosiglitasoni, repagliniidi) kanssa.

Plasman simvastatiinipitoisuuden ja simvastatiinihappopitoisuuden havaittiin pienentyneen <25 %, kun simvastatiini annettiin samanaikaisesti alitretinoiinin kanssa. Vaikutuksia muihin samankaltaisiin lääkevalmisteisiin ei ole tutkittu.

Alitretinoiini ei vaikuttanut ketokonatsolin tai siklosporiinin farmakokineettisiin ominaisuuksiin.

*Farmakodynaaminen yhteisvaikutus*

Potilaiden ei tule ottaa samanaikaisena lääkityksenä A-vitamiinia tai muita retinoideja A-hypervitamiinoosin riskin takia.

Hyvänlaatuista kallonsisäistä hypertensiota (pseudotumor cerebri) on raportoitu retinoidien ja tetrasykliinien samanaikaisen käytön yhteydessä. tetrasykliinihoitoa on siksi vältettävä (ks. kohta 4.3 ja kohta 4.4).

#### 4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

##### Raskaus

**Raskaus on Alitretinoin Orifarm -hoidon ehdoton vasta-aihe (ks. kohta 4.3). Jos potilas tulee raskaaksi ehkäisystä huolimatta Alitretinoin Orifarm -hoidon aikana tai hoidon lopettamista seuraavana kuukautena, erittäin vaikean ja vakavan sikiön epämuodostuman riski on suuri.**

Alitretinoiini on retinoidi, ja siksi se on voimakas teratogeeni. Retinoidialtistukseen liittyviä sikiön epämuodostumia ovat mm. keskushermostoanomaliat (hydrokefalia, pikkuaivojen epämuodostumat/poikkeamat, mikrokefalia), kasvojen dysmorfia, suulakihalkio, ulkokorvan poikkeamat (ulkokorvan puuttuminen, pienet tai puuttuvat ulommat korvakäytävät), silmän poikkeamat (mikroftalmia), sydämen ja verisuonien poikkeamat (konotrunkkaaliset epämuodostumat, kuten Fallot'n tetralogia, suurten suonien transpositio, väliseinäpuutokset), kateenkorva-anomalia ja lisäkilpirauhasen poikkeamat. Myös itsestään tapahtuvan keskenmenon esiintyvyyys on suurentunut (ks. kohdat 4.3, 4.4).

##### Imetys

Alitretinoiini on erittäin lipofiilinen, ja siksi alitretinoiinin erittyminen äidinmaitoon on hyvin todennäköistä. Mahdollisen lapsen kohdistuvan riskin takia alitretinoiinin käyttö on vasta-aiheista imettävillä äideillä.

#### Hedelmällisyys

Pieniä alitretinoiini-määriä (yli endogeenisten pitoisuuksien) on havaittu joidenkin 40 mg alitretinoiinia saaneiden terveiden vapaaehtoisten koehenkilöiden siemennesteessä eikä merkkejä lääkkeen kertymisestä siemennesteeseen odoteta. Jos tämän määrän oletetaan imeytyvän täydellisesti vaginasta, sen vaikutus naispuolisen kumppanin tai sikiönplasman endogeenisiin pitoisuuksiin on hyvin pieni eikä siitä siksi näytä aiheutuvan vaaraa sikiölle, jos kumppani on raskaana. Ei-kliinisten havaintojen perusteella miehen hedelmällisyys voi heikentyä Alitretinoin Orifarm -hoidon vaikutuksesta (ks. kohta 5.3).

#### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

Alitretinoiinihoitoa tai muita retinoideja saavilla potilailla on raportoitu hämäränäön heikkenemistä. Potilaita tulisi varoittaa tästä mahdollisesta ongelmasta ja pyytää olemaan varovaisia, kun he ajavat autoa tai käyttävät koneita.

#### **4.8 Haittavaikutukset**

Alitretinoiinin turvallisuutta ja tehokkuutta potilaille, joilla on vaikea krooninen käsi-ihottuma joka ei reagoi paikalliseen hoitoon vahvoilla kortikosteroideilla, on arvioitu kahdessa satunnaistetussa, lumekontrolloidussa kaksoissokkotutkimuksessa (ks. kohta 5.1).

Alitretinoiinihoidon aikana havaitut yleisimmät haittavaikutukset olivat päänsärky (30 mg: 23,9 %; 10 mg: 10,8 %), eryteema (30 mg: 5,5 %; 10 mg: 1,7 %), pahoinvointi (30 mg: 5,1 %; 10 mg: 2,4 %), kasvojen punoitus (30 mg: 5,9 %, 10 mg: 1,6 %), ja laboratorioarvojen muutokset: suurentuneet triglyseridiarvot (30 mg: 35,4 %; 10 mg: 17,0 %), suurentunut kolesteroliarvo (30 mg: 27,8 %; 10 mg: 16,7 %), alentuneet tyreotropiiniarvot (TSH, 30 mg: 8,4 %, 10 mg: 6,0 %) ja vapaan T4:n alentuneet arvot (30 mg: 10,5 %; 10 mg: 2,9 %). Nämä palautuvat haittavaikutukset ovat annosriippuvaisia, ja siksi niitä voi helpottaa annosta pienentämällä.

	Hyvin yleinen (≥1/10)	Yleinen (≥1/100 - <1/10)	Melko harvinainen (≥1/1 000 - <1/100)	Harvinainen (≥1/10 000 - <1/1 000)	Hyvin harvinainen (<1/10 000)	Tunteamaton (koskasaa tavilla oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)
Veri ja imukudos		Anemia, suurentunut raudansitomiskyky, monosyyttien väheneminen; trombosyyttien lisääntyminen				
Immuunijärjestelmä						Anafylaktinen reaktio,

	Hyvin yleinen (≥1/10)	Yleinen (≥1/100 - <1/10)	Melko harvinainen (≥1/1 000 - <1/100)	Harvinainen (≥1/10 000 - <1/1 000)	Hyvin harvinainen (<1/10 000)	Tuntematon (koskasatavilla oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)
						yliherkkyys
Umpieritys		TSH:n pieneneminen, vapaan T4:n pieneneminen				
Psykykkiset häiriöt				Masennus, masennuksen paheneminen, taipumus aggressiivisuuteen, ahdistuneisuus, mielialan vaihtelu	Itsemurha, itsemurhayritys, itsemurhaajatukset, psykoottinen häiriö, poikkeava käytös	
Hermosto	Päänsärky	Huimaus		Hyvänlaatuisen kallon sisäinen hypertensio		
Silmät		Konjunktiviitti, kuivasilmäisyys, silmien ärsytys	Näön hämärtyminen, kaihi			Hämäränäön heikentyminen
Kuulo ja tasapainoelin		Tinnitus				
Verisuonisto		Kasvojen punotus, hypertensio		Vaskuliitti		
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina			Nenäveren vuoto			
Ruoansulatuselimestö		Pahoinvointi, suun kuivuminen, oksentelu	Dyspepsia			Tulehduksellinen suolisto-sairaus
Maksa ja sappi		Suurentunut maksaentsyymiarvo <sup>1)</sup>				
Iho ja ihonalainen kudos		Kuiva iho, kuivat huulet, huulitulehdus,	Kutina, ihottuma,	Kynsisairaudet,		

	Hyvin yleinen (≥1/10)	Yleinen (≥1/100 - <1/10)	Melko harvinainen (≥1/1 000 - <1/100)	Harvinainen (≥1/10 000 - <1/1 000)	Hyvin harvinainen (<1/10 000)	Tuntematon (koskasatavilla oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)
		ekseema <sup>1)</sup> , dermatiitti <sup>1)</sup> , eryteema, alopesia	ihon hilseily, asteatoottinen ekseema	valoherkkyysreaktio, hiusten rakennemuutokset		
Luusto, lihakset ja sidekudos		Nivelkipu <sup>1)</sup> , lihaskipu <sup>1)</sup>	Eksostoosi (hyperostoosi), selkäranka-reuma			
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		Uupuminen				Perifeerinen turvotus
Tutkimukset	Hypertriglyseridemia, pienentyneet HDL-lipoproteiiniarvot, hyperkolesterolemia	Suurentuneet veren kreatiniinifosfokinaasiarvot				

<sup>1)</sup> Haittavaikutusten kokonaisilmaantuvuus ei ollut vastaavassa lumeryhmässä havaittuja haittavaikutuksia suurempi.

Seuraavia haittavaikutuksia ei ole havaittu alitretinoiinin kliinisissä kokeissa, mutta niitä on havaittu muilla retinoideilla: diabetes mellitus, värisokeus (värinäön vajavuudet) ja piilolinssien sietokyvyttömyys (ks. kohta 4.4).

Systeemiseen retinoidihoitoon on liitetty luun mineralisaation muutoksia ja luun ulkopuolisia kalkkiutumia. Alitretinoiinin kliinisissä tutkimuksissa kroonista käsi-ihottumaa sairastavilla potilailla havaittiin usein selkärangan rappeumamuutoksia ja nivelsiteiden kalkkiutumia ennen hoitoa (lähtötilanteessa). Muutamalla potilaalla nämä pahenivat hieman hoidon aikana. Nämä havainnot olivat yhtenäisiä ikään liittyvien rappeumamuutosten kanssa. Luuntiheystutkimukset (DXA) eivät osoittaneet annosriippuvaista vaikutusta luun mineralisaatioon.

### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden  
Haittavaikutusrekisteri  
PL 55  
00034 FIMEA

#### 4.9 Yliannostus

Alitretinoiini on A-vitamiinin johdannainen. Alitretinoiinia on annettu onkologisissa kliinisissä tutkimuksissa yli 10 kertaa suurempia annoksia kuin mitä kroonisen käsi-ihottuman hoitoannos on. Havaitut haittavaikutukset olivat yhdenmukaisia retinoiditoksisuuden kanssa, ja niitä olivat vaikea päänsärky, ripuli, kasvojen punoitus, hypertriglyseridemia. Nämä vaikutukset olivat palautuvia

### 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

#### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Muut ihotautilääkkeet. ATC-koodi: D11AH04

##### Vaikutusmekanismi

Retinoidien farmakologinen toiminta voidaan selittää niiden vaikutuksilla solujen uudiskasvuun ja erilaistumiseen, apoptoosiin, angiogeneesiin, keratinisaatioon, talineritykseen ja immunomodulaatioon. Toisin kuin muut retinoidit, jotka ovat spesifisesti joko RAR- tai RXR-reseptorin agonisteja, alitretinoiini sitoutuu kummankin reseptoriryhmän edustajiin. Alitretinoiinin vaikutusmekanismi kroonisessa käsi-ihottumassa on tuntematon. Alitretinoiini on osoittanut immunomodulatorisia ja tulehdusta estäviä vaikutuksia, jotka ovat merkittäviä ihon tulehduksessa. Alitretinoiini vähentää leukosyyttien ihotulehdusalueille siirtymiseen osallistuvien kemokiinien tuotantoa, pienentää T-lymfosyyttien ja APCsolujen levittäytymistä sekä estää vaikutusta solujen erilaistumiseen. Sytokiinin stimuloimissa keratinosyyteissä ja ihon endoteelisoluissa alitretinoiini heikentää eksemaattisissa iholeesioissa ilmeneviä CXCR3-ligandeja ja CCL20-kemokiineja. Alitretinoiini hillitsee lisäksi sytokiinin aktivoimien leukosyyttien alaryhmien ja antigenia esittelevien solujen laajentumista.

On havaittu, että alitretinoiinin vaikutus ihmisten talineritykseen on vain minimaalinen.

##### Kliininen teho ja turvallisuus

Alitretinoiini Orifarm -kapseleiden turvallisuus ja tehokkuus vaikeaa kroonista käsi-ihottumaa sairastavilla potilailla, jotka eivät reagoi vahvoihin paikallisiin kortikosteroideihin, on arvioitu kahdessa satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa III vaiheen tutkimuksessa.

Näiden tutkimusten ensisijainen tulosmuuttuja oli niiden potilaiden osuus, joiden kädet olivat terveet tai melkein terveet Physicians Global Assessment -arvion (PGA) mukaan hoidon lopussa (ks. Taulukko 1). Hoito kesti 12-24 viikkoa.

BAP00089 (BACH) –tutkimus tehtiin Euroopassa ja Kanadassa ja käsitti 1032 vaikeaa kroonista käsi-ihottumaa sairastavaa potilasta, jotka eivät reagoineet tai jotka reagoivat väliaikaisesti (alussa paranemista ja sitten sairauden pahenemista hoidon jatkamisesta huolimatta) voimakkailla paikallisille kortikosteroideille tai jotka eivät sietäneet voimakkaita paikallisia kortikosteroideja. 30 %:lla potilaista oli vain hyperkeratoosinen krooninen käsi-ihottuma, mutta suurimmalla osalla oli useampi fenotyyppi. Periaatteessa kaikilla potilailla oli ihotulehduksen oireita, joita olivat eryteema ja/tai rakkulat. Alitretinoiinihoito johti siihen, että lumehoitoon verrattuna merkittävästi suuremmalla osalla potilaita kädet tulivat terveiksi tai melkein terveiksi. Vaste oli annosriippuvainen (ks. taulukko 1).

Toissijaiset tulosmuuttajat olivat osittaisen vasteen osuus (potilaat, joiden sairaus muuttui vähintään lieväksi), vasteen saavuttamiseen vaadittu aika (terveet tai melkein terveet kädet), muunnetun leesio-oireiden kokonaispistemäärän (mTLSS) pieneneminen, sairauden vaikeuden potilasarvio (PaGA, patient global assessment) ja sairauden laajuuden pieneneminen (ks. taulukko 1).

Toinen tutkimus, BAP001346 (HANDEL), tehtiin Yhdysvalloissa ja käsitti 596 vaikeaa kroonista käsi-ihottumaa sairastavaa potilasta, jotka eivät reagoineet tai jotka reagoivat väliaikaisesti (alussa paranemista ja sitten sairauden pahenemista hoidon jatkamisesta huolimatta) voimakkailla paikallisille kortikosteroideille tai jotka eivät sietäneet potenteja paikallisia kortikosteroideja. Katsottiin, että tutkittavat eivät vastaa hoitoon, jos heillä oli vaikea krooninen käsi-ihottuma vähintään 2 viikkoa vahvan paikallisen kortikosteroidihoidon aloittamisen jälkeen 16 viikon jakson aikana (run-in period). Kaikki kroonisen käsi-ihottuman fenotyypit olivat mukana.

Toissijaiset päätetapahtumat olivat arvioitu mediaaniaika vasteeseen (aika satunnaistetun tutkimushoidon aloittamisen ja ensimmäisen terveen tai melkein terveen PGA-arvion välillä), muunnetun leesio-oireiden kokonaispistemäärän (mTLSS) pieneneminen, sairauden vaikeuden potilasarvio (PaGA, patient global assessment) ja sairauden laajuuden pieneneminen hoidon päättyessä (ks. taulukko 1).

**Taulukko 1 Tulokset: Ensisijaiset ja keskeiset toissijaiset päätetapahtumat**

	BAP00089 (BACH)			BAP01346 (HANDEL)	
Ensisijainen päätetapahtuma	10 mg	30 mg	Lumelääke	30 mg	Lumelääke
<b>Hoitoaikeen mukainen tutkimusjoukko</b>	N = 418	N = 409	N = 205	N = 298	N = 298
<b>PGA-arvio hoidon lopussa n (%)</b>					
Kokonaisvasteprocentti	115 (27,5 %)	195 (47,7 %)	34 (16,6 %)	118 (39,6 %)	44 (14,8 %)
Terve	39 (9,3 %)	90 (22,0 %)	6 (2,9 %)	58 (19,5 %)	14 (4,7 %)
Melkein terve	76 (18,2 %)	105 (25,7 %)	28 (13,7 %)	60 (20,1 %)	30 (10,1 %)
Verrattuna lumelääkkeeseen <sup>a</sup>	P = 0,004	P <0,001	NA	P <0,001	NA
<b>Toissijaiset päätetapahtumat</b>					
<b>PaGA hoidon lopussa n (%)</b>					
Terve tai melkein terve	101 (24,2 %)	163 (39,9 %)	31 (15,1 %)	117 (39,3 %)	41 (13,8 %)
Verrattuna lumelääkkeeseen <sup>a</sup>	P = 0,013	P <0,001	NA	P <0,001	NA
<b>mTLSS (muunneltu leesio-oireiden kokonaispistemäärä) %-muutos lähtötilanteesta</b>					
Keskisarvo (STD)	-50,79 (36,13)	-60,80 (38,58)	-37,30 (37,65)	-53,99 (40,16)	-29,86 (37,83)
Mediaani	-56,5	-75,0	-38,68	-67,70	-24,40
Min - Max	-100 – 66,7	-100 – 175	-100 – 72,7	-100 – 60	-100 – 63,6
Vertailu lumelääkkeeseen <sup>b</sup>	P <0,001	P <0,001	NA	P <0,001	NA
<b>Sairauden laajuuden %-muutos lähtötilanteesta</b>					
Keskisarvo (STD)	-40,01 (49,57)	-54,15 (46,89)	-31,93 (45,56)	-46,56 (53,75)	-24,20 (48,21)
Mediaani	-50,0	-75,0	-33,33	-62,50	-18,20
Min - Max	-100 – 200	-100 – 140	-100 – 130	-100 – 166,7	-100 – 140
Vertailu lumelääkkeeseen <sup>b</sup>	P = 0,016	P <0,001	NA	P <0,001	NA
<b>Mediaaniaika vasteeseen hoidon lopussa</b>					
Mediaani (päivää)	115,0	85,0	141	65,0	117,0
Vertailu lumelääkkeeseen <sup>c</sup>	P = 0,01	P <0,001	NA	P <0,001	NA

Osittaisvasteprocentti (terve, melkein terve tai lievä sairaus)					
N (%)	207 (49,5 %)	254 (62,1 %)	74 (36,1 %)	NA	NA

a: Tutkittavien osuus, jotka saivat vasteen, jatkuvassa, korjatussa, parittaisessa Chi-Square -testissä vs. lumelääke.

b: Keskimääräinen muutos lähtötasolta ei-parametrinen Kruskal Wallis -testi vs. lumelääke.

c: Mediaani vasteeseen Log Rank -testi vs. lumelääke

### Hoidon pituus

Pitkittäinen annosvaste-analyysi faasi 3 tutkimuksista (BAP00089, BAP001346 & BAP00091 – Cohort A) osoitti, että kun tutkittavilla oli terveet tai lähes terveet kädet, hoidon pituuden ja sairauden uusiutumisen todennäköisyyden välillä ei ollut yhteyttä. Siksi hoidon lopettamista suositellaan potilaille, joilla on terveet tai lähes terveet kädet ennen kuin 24 viikkoa on kulunut (ks. kohta 4.2) Keskeisissä kliinisissä tutkimuksissa 67 % tutkittavista, jotka saivat vasteen alitretinoiinihoidosta, eivät saaneet vaikeaa sairautta 24 viikossa hoidon lopettamisen jälkeen. Siksi he eivät olisi sopivia ehdokkaita hoidon uusimiselle tällä aikavälillä.

### Hoidon uusiminen

Hoidon uusintatutkimus (BAP00091 – Cohort A) tutki toisen hoitokuurin tehokkuutta ja turvallisuutta potilailla, jotka saivat aluksi vasteen BAP00089 tutkimuksessa, mutta joilla sairaus uusiutui. Potilaat satunnaistettiin saamaan joko heidän ensimmäisellä hoitokerralla saamansa annos (10 mg tai 30 mg) tai lumelääkeannos suhteessa 2:1 (N=70 alitretinoiini, N=47 plasebo). Tulokset viittaavat siihen, että potilaat, jotka aiemmin ovat saaneet vasteen alitretinoiinista, voivat hyötyä uudesta hoidosta.

## 5.2 Farmakokinetiikka

### Imeytyminen

Alitretinoiinilla on heikko liukoisuus ja läpäisevyys sekä huono ja vaihteleva biologinen hyötyosuus. Alitretinoiini ei imeydy tasaisesti ruoansulatuskanavassa paastotilassa. Systeminen altistus tehostuu huomattavasti (>2-kertaistuu) otettuna rasvaisen aterian yhteydessä.

Tieto *in vitro* ruoansulatuskanavasta viittaa siihen, että imeytymiseen käytettävissä oleva määrä alitretinoiinia vaihtelee rasvan saannin mukana (kun alitretinoiinia annetaan noin 25 % rasvaa sisältävän aterian kanssa, imeytyminen on pienempää kuin annettuna ~40 % tai ~60 % rasvaa sisältävän aterian kanssa). Siksi alitretinoiini on otettava pääaterian kanssa kerran vuorokaudessa, mieluiten samaan aikaan päivästä altistumisen maksimoinniksi.

Kun 30 mg alitretinoiinia on annosteltu kerran vuorokaudessa noin 40 % rasvaa sisältävän aterian kanssa, mediaani  $T_{max}$  on 4 tuntia, keskimääräinen  $C_{max}$  on 177 ng/ml, ja keskimääräinen  $AUC_{(0-\tau)}$  on 405 ng\*hr/ml.

Alitretinoiinin huippupitoisuus plasmassa ( $C_{max}$ ) ja altistuminen (AUC) nousee yksittäisen annoksen noustessa 5:tä 150 mg:an. Alitretinoiinin AUC-arvot nousevat suhteessa annokseen kerran päivässä otettujen annosten ollessa 10 mg ja 30 mg välillä. Alitretinoiinin huippupitoisuus plasmassa ( $C_{max}$ ) voi nousta suhteessa vähemmän annoksen noustessa.

### Jakautuminen

Alitretinoiini on 99,1 % sitoutunut plasman proteiineihin. Alitretinoiinin jakautumistilavuuden arvioidaan olevan ekstrasellulaarista tilavuutta suurempi (>14 l), mutta vähemmän kuin kehon kokonaisvesitilavuus.

### Biotransformaatio

Alitretinoiini metaboloituu CYP2C9, CYP2C8 ja CYP3A4-isoentsyymien välityksellä 4-oksoalitretinoiiniksi. Kumpikin yhdiste käy läpi isomerisaation, jossa ne muuttuvat tretinoiiniksi (tai isotretinoiiniksi) ja näiden 4-okso-metaboliiteiksi. Suun kautta otetun alitretinoiiniannoksen jälkeen 4-okso-alitretinoiini on pääasiallinen havaittu aktiivinen kiertävä metaboliitti, jonka AUC-arvo vastaa >70 % kanta-aineen AUC-arvosta. Alitretinoiinin isomeerit (tretinoiini, isotretinoiini) ja 4-okso-alitretinoiini (4-oksotretinoiini ja 4-okso-isotretinoiini) vastaavat vähäisessä määrin eli < 12 % altistumisesta kanta-aineelle. 4-okso-alitretinoiini glukuronidoituu edelleen ja eliminoituu virtsaan.

Alitretinoiinin tai sen mitattujen metaboliittien farmakokinetiikassa ei ole yhdenmukaisia aikariippuvaisia muutoksia (ei induktiota eikä akkumulaatiota).

### Eliminaatio

Alitretinoiini on endogeeninen retinoidi. Alitretinoiinipitoisuudet palautuvat endogeeniselle tasolle 2–3 päivän kuluessa hoidon lopettamisesta.

Radioaktiivisesti leimatun alitretinoiiniannoksen erittyminen oli täydellistä; noin 94 % annoksesta palautui 14 päivän kuluessa. Radioaktiivisesti leimattu materiaali eliminoitui pääasiassa virtsaan metaboliitteina (63 %, josta <1 % muuttumattomana kanta-aineena) ja pieni osa (noin 30 %, josta 1 % muuttumattomana kanta-aineena) ulosteeseen. Runsain aineenvaihduntatuote oli 4-okso-alitretinoiinin glukuronidi, jota oli virtsassa 6,5 % annoksesta.

Alitretinoiinin eliminaation puoliintumisaika oli keskimäärin 9 tuntia ja 4-okso-alitretinoiinin puoliintumisaika oli 10 tuntia.

### Farmakokinetiikka erityispopulaatioilla

Alitretinoiinin ja sen mitattujen metaboliittien farmakokinetiikkaa erityispopulaatioilla (liikalihavuus, sukupuoli, ikä ja munuaisten vajaatoiminta) arvioitiin tutkimuksessa, jossa 32 tutkittavalla oli keskivaikeasta vaikeaksi luokiteltava krooninen käsi-ihottuma ja jotka saivat alitretinoiinia 12 viikosta 24 viikkoon. Nämä analyysit osoittivat:

#### *Liikalihavuus*

Lisääntynyt kehonpaino tai painoindeksi (BMI) ei aiheuta kliinisesti merkittäviä muutoksia alitretinoiini- tai 4-okso-alitretinoiinihoitumisessa.

#### *Sukupuoli*

Alitretinoiinin tai 4-okso-alitretinoiinin AUC- tai  $C_{max}$ -arvoissa ei ole kliinisesti merkittäviä sukupuoleen liittyviä eroja.

#### *Iäkkäät*

Vaikka farmakokineettinen tieto iäkkäillä potilailla on rajoitettua (n=6 yli 60 vuotta ja n=3 yli 65 vuotta), suurentuneen iän ja annosnormalisoidun AUC- tai alitretinoiinin tai 4-okso-alitretinoiinin  $C_{max}$ -arvojen välillä ei vaikuta olevan yhteyttä.

Pitkittäinen annosvastemalli kliinisen tehokkuuden tutkimuksista osoittaa, että iäkkäillä potilailla (n=126) on aikaisempi ja selvempi vaste hoitoon. Heillä uusiutuminen on myös epätodennäköisempää, mutta heillä on todennäköisemmin kohonneet triglyseridiarvot 12-16 viikkoa hoidon aloittamisen jälkeen.

#### *Munuaisten vajaatoiminta*

Vaikka farmakokineettistä tietoa ei ole keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavista potilaista, lievä munuaisten vajaatoiminta ei vaikuta alitretinoiinin farmakokinetiikkaan. 30 mg annokseen normalisoituna AUC-keskiarvo oli 342 (vaihteluväli: 237-450) ng\*h/ml potilailla, joiden arvioitu kreatiniinipuhdistuma oli 60-90 ml/min (n=8), ja 312 (195-576) ng\*h/ml potilailla, joiden arvioitu kreatiniinipuhdistuma oli >90 ml/min (n=23). 4-okso-alitretinoiinin  $C_{max}$ - ja  $AUC_{(0-t)}$ -arvot saattavat olla hieman korkeammat lievää munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, vaikka vaikutus on pieni (<20 %).

Tietoa ei ole potilaista, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma <30 ml/min) tai jotka ovat munuaissairauden loppuvaiheessa.

#### *Maksan vajaatoiminta*

Farmakokineettinen tutkimus kahdeksalla potilaalla, joilla oli maksakirroosi ja Child-Pugh Class A (lievä, n=6) tai B (keskivaikea, n=2), ja kahdeksalla sukupuoli-, ikä-, pituus- ja painokaltaistetulla terveellä tutkittavalla osoitti, että maksan vajaatoimintaa sairastavien ja terveiden tutkittavien välillä ei ole kliinisesti merkittäviä eroja alitretinoiinin  $C_{max}$ -arvossa (keskiarvo ± keskihajonta [SD]: 101 ± 40

ng/ml ja  $144 \pm 40$  ng/ml, vastaavasti) tai AUC-arvossa (keskiarvo  $\pm$  SD:  $248 \pm 116$  ng/ml ja  $314 \pm 86$  ng/ml, mainitussa järjestyksessä). 4-okso-alitretinoiinin  $C_{\max}$ - arvot (keskiarvo  $\pm$  SD:  $30 \pm 20$  ng/ml ja  $56 \pm 25$  ng/ml, mainitussa järjestyksessä) sekä AUC-arvot (keskiarvo  $\pm$  SD:  $162 \pm 82$  ng/ml ja  $219 \pm 49$  ng/ml, mainitussa järjestyksessä) olivat pienempiä maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla.

Vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavista potilaista ei ole tietoa, ja keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavista potilaista on rajoitetusti tietoa.

Alitretinoiinin kinetiikkaa ei ole tutkittu alle 18-vuotialla.

### 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

#### *Akuutti toksisuus*

Muiden retinoidien tavoin alitretinoiinin akuutti toksisuus oli vähäistä hiirillä ja rotilla. Intraperitoneaalisen annon jälkeen LD<sub>50</sub> oli >4000 mg/kg 24 tunnin kuluttua ja 1400 mg/kg 10 päivän kuluttua. Suun kautta annetun annoksen jälkeen LD<sub>50</sub> oli rotilla 3000 mg/kg.

#### *Krooninen toksisuus*

Alitretinoiinia tutkittiin pitkäaikaistutkimuksissa, jotka kestivät 9 kuukautta koirilla ja 6 kuukautta rotilla. Vaikutukset olivat luonteenomaisia retinoideille (yhdenmukaisia A-hypervitamiinosisin kanssa), ja ne olivat yleensä spontaanisti palautuvia.

#### *Teratogeenisuus*

Muiden retinoidien tavoin alitretinoiinin on osoitettu olevan teratogeeninen *in vitro* ja *in vivo*.

Alitretinoiinin teratogeenisuuden takia naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on noudatettava tarkasti raskaudenehkäisytoimenpiteitä alitretinoiinihoidon aikana ja kuukausi sen jälkeen (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 4.6).

#### *Hedelmällisyys*

Alitretinoiinia tutkittiin rotilla hedelmällisyyttä ja varhaisen alkion kehitystä koskevassa tutkimuksessa. Suurimmillakaan tutkituilla annoksilla, jolloin pitoisuudet plasmassa olivat samanlaiset kuin ihmisillä havaitut, ei havaittu vaikutuksia urosten eikä naaraiden suvunjakamisparametreihin.

Kuten muillakin retinoideilla, palautuvia vaikutuksia urosten lisääntymiselimissä on todettu koe-eläimillä. Näitä ovat spermatogeneesin häiriöt ja degeneratiiviset kivesvauriot. Koirilla turvallisuusmarginaali oli 1-6 ihmisille tarkoitettulla 30 mg:n annoksella urosten lisääntymiselimien vaikutuksettomalla altistustason suhteen.

#### *Mutageenisuus*

*In vitro* -ja *in vivo* -kokeissa on osoitettu, ettei alitretinoiini ole mutageeninen.

#### *Karsinogeenisuus*

Alitretinoiinia tutkittiin rotilla ja hiirillä 2 vuotta kestäneissä karsinogeenisuustutkimuksissa. Suurilla annoksilla havaittiin annosriippuvaista retinoidispesifistä toksisuutta, mutta karsinogeenisuutta ei todettu.

#### *Fototoksisuus*

Alitretinoiinin havaittiin olevan fototoksinen *in vitro* ja *in vivo*.

## 6. FARMASEUTTISET TIEDOT

### 6.1 Apuaineet

Kapselin ydin:                    Soijaöljy, puhdistettu  
   Osittain hydrattu soijaöljy

Hydrattu kasviöljy  
Glyserolimonostearaatti  
Keskijäketjuiset triglyseridit  
All-rac- $\alpha$ -tokoferoli

Kapselikuori:  
*10 mg kapseli:*

Liivate  
Glyseroli  
Sorbitoli  
Titaanidioksidi (E 171)  
Rautaoksidi, punainen (E 172)  
Rautaoksidi, keltainen (E 172)  
Rautaoksidi, musta (E 172)  
Vesi

*30 mg kapseli:*

Liivate  
Glyseroli  
Sorbitoli  
Titaanidioksidi (E 171)  
Rautaoksidi, keltainen (E 172)  
Vesi

## **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

## **6.3 Kestoaika**

3 vuotta.

## **6.4 Säilytys**

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

## **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)**

Läpinäkyvät PVC/PVDC/alumiiniset läpipainolevyt.

Pakkauskoot:

30, 40, 60, 90 ja 100 pehmeää kapselia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

## **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Orifarm Generics A/S  
Energivej 15  
DK-5260 Odense S  
Danmark

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

10 mg: 36878  
30 mg: 36879

**9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

03-04-2020

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Alitretinoin Orifarm 10 mg mjuka kapslar.  
Alitretinoin Orifarm 30 mg mjuka kapslar.

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje mjuk kapsel innehåller 10 mg eller 30 mg alitretinoin.

### Hjälpämnen med känd effekt:

Sojabönsolja. Varje kapsel på 10 mg innehåller 93 mg sojabönsolja.  
Sojabönsolja. Varje kapsel på 30 mg innehåller 279 mg sojabönsolja.

Sorbitol. Varje kapsel på 10 mg innehåller 13 mg sorbitol.  
Sorbitol. Varje kapsel på 30 mg innehåller 26 mg sorbitol.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELFORM

Mjuk kapsel.

10 mg: ljusbrun, oval, mjuk gelatinkapsel som är ca 10 mm lång och ca 6 mm bred och innehåller en gul- till orangefärgad, ogenomskinlig, viskös lösning.

30 mg: gul, oval, mjuk gelatinkapsel som är ca 13 mm lång och ca 8 mm bred och innehåller en gul- till orangefärgad, ogenomskinlig, viskös lösning.

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

Alitretinoin Orifarm är indicerat för att användas av vuxna patienter med svåra kroniska handeksem som inte svarar på behandling med potenta topikala kortikosteroider.

Patienter med eksem som huvudsakligen har hyperkeratotiska egenskaper är mer benägna att svara på behandling än patienter med eksem som huvudsakligen yttrar sig som pomfolyx (se avsnitt 5.1).

### 4.2 Dosering och administreringsätt

Alitretinoin Orifarm ska endast förskrivas av dermatologer eller läkare med erfarenhet av att använda systemiska retinoider som har full förståelse för riskerna med systemisk retinoidterapi och övervakningskraven. Recept på Alitretinoin Orifarm till kvinnor i fertil ålder ska begränsas till 30 dagars behandling och fortsatt behandling ska kräva ett nytt recept. Helst ska graviditetstestning, förskrivning av recept och dispensering av Alitretinoin Orifarm ske på samma dag.

### Dosering

Rekommenderad dos av Alitretinoin Orifarm är 10 mg eller 30 mg en gång dagligen.

Rekommenderad startdos av Alitretinoin Orifarm är 30 mg en gång dagligen. En dosreduktion till 10 mg en gång dagligen kan övervägas hos patienter med oacceptabla biverkningar av dosen 30 mg. I studier av 10 mg och 30 mg som dagliga doser läkte sjukdomen ut med båda doserna. Dosen på 30 mg gav ett snabbare svar och en högre svarsfrekvens. Den dagliga dosen 10 mg förknippades med färre biverkningar (se avsnitt 5.1).

### *Behandlingstid*

En behandlingskur med Alitretinoin Orifarm kan ges i 12 till 24 veckor beroende på svar. Utsättning av behandlingen rekommenderas för patienter vars händer läker ut eller nästan läker ut tidigare än efter 24 veckor (se avsnitt 5.1). Utsättning av behandlingen ska även övervägas för patienter som fortfarande har svåra sjukdomssymtom efter de inledande 12 veckorna av kontinuerlig behandling.

### *Återbehandling*

I händelse av återfall kan patienterna dra nytta av ytterligare behandlingskuror med Alitretinoin Orifarm (se avsnitt 5.1).

Alitretinoin Orifarm ska inte förskrivas om patientens eksem går att kontrollera på lämpligt sätt genom standardåtgärder, bl.a. hudskydd, undvikande av allergener och irriterande och behandling med potenta topikala kortikosteroider.

### *Pediatrisk population*

Alitretinoin Orifarm rekommenderas inte till barn under 18 år.

### *Nedsatt njurfunktion*

Alitretinoin Orifarm är kontraindicerat för patienter med nedsatt njurfunktion som är svår eller i slutstadiet (se avsnitt 4.3).

Alitretinoin Orifarm rekommenderas inte till patienter med måttligt nedsatt njurfunktion eftersom det inte finns tillräckligt med data (se avsnitt 5.2).

Ingen ändring av dos- eller doseringsfrekvensen krävs för patienter med lindrigt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 5.2).

### *Nedsatt leverfunktion*

Alitretinoin Orifarm är kontraindicerat för patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.3).

### *Äldre*

Ingen ändring av dos- eller doseringsfrekvensen krävs för patienter över 65 år (se avsnitt 5.2).

### Administreringssätt

Alitretinoin Orifarm ska tas med en huvudmåltid en gång per dag, helst vid samma tidpunkt varje dag (se avsnitt 5.2). Kapslarna ska sväljas hela.

## **4.3 Kontraindikationer**

Alitretinoin Orifarm innehåller sojabönsolja. Patienter som är allergiska mot jordnötter eller soja ska inte ta detta läkemedel.

Graviditet är en absolut kontraindikation för behandling med Alitretinoin Orifarm (se avsnitt 4.6).

Alitretinoin Orifarm är kontraindicerat för kvinnor i fertil ålder om inte alla villkor i det graviditetsförebyggande programmet är uppfyllda (se avsnitt 4.4).

Alitretinoin Orifarm är kontraindicerat för kvinnor som ammar.

Alitretinoin Orifarm är även kontraindicerat för patienter

- med leverinsufficiens
- med svårt nedsatt njurfunktion
- med okontrollerad hyperkolesterolemi
- med okontrollerad hypertriglyceridemi
- med okontrollerad hypotyreoos
- med hypovitaminos A
- med överkänslighet mot den aktiva substansen, andra retinoider eller någon av de hjälpämnen som anges i avsnitt 6.1, i synnerhet vid allergier mot jordnötter eller soja

- som får samtidig behandling med tetracykliner (se avsnitt 4.5).

#### 4.4 Varningar och försiktighet

##### **Teratogena effekter**

Alitretinoin Orifarm är en kraftfull human teratogen som inducerar en hög frekvens av allvarliga och livshotande fosterskador.

##### **Alitretinoin Orifarm är strikt kontraindicerat för:**

- Gravida kvinnor
- Kvinnor i fertil ålder om inte alla villkor i det graviditetsförebyggande programmet är uppfyllda

##### **Graviditetsförebyggande program**

Detta läkemedel är TERATOGENT.

Alitretinoin är kontraindicerat för kvinnor i fertil ålder om inte alla följande villkor i det graviditetsförebyggande programmet är uppfyllda:

- Alitretinoin Orifarm är indicerat för att användas av vuxna patienter med svåra kroniska handeksem som inte svarar på behandling med potenta topikala kortikosteroider (se avsnitt 4.1, Terapeutiska indikationer).
- Graviditetsrisken måste bedömas för alla kvinnliga patienter.
- Hon förstår den teratogena risken.
- Hon förstår behovet av rigorös uppföljning på månadsbasis.
- Hon förstår och godtar behovet av effektiv födelsekontroll utan avbrott från och med en månad innan behandlingen påbörjas, under hela behandlingen och i en månad efter avslutad behandling. Minst en mycket effektiv preventivmetod (dvs. en användarberoende form) eller två kompletterande användarberoende preventivformer ska användas.
- Individuella omständigheter ska utvärderas i varje enskilt fall vid valet av preventivmetod i samtal tillsammans med patienten så att hon medverkar och följer de åtgärder som överenskomms.
- Patienten måste följa alla råd om effektiv födelsekontroll även om hon har amenorré.
- Hon är medveten om och förstår de potentiella konsekvenserna av en graviditet och behovet av att snabbt söka konsultation om det finns en risk för graviditet eller om hon kan vara gravid.
- Hon förstår behovet av och godtar att göra regelbundna graviditetstester innan behandlingen, helst månadsvis under behandlingen och i en månad efter avslutad behandling.
- Hon har bekräftat att hon förstår de faror och nödvändiga försiktighetsåtgärder som är förknippade med användningen av alitretinoin.

Dessa villkor gäller även kvinnor som för närvarande inte är sexuellt aktiva, såvida inte förskrivaren anser att det finns övertygande skäl till att ange att ingen risk för graviditet föreligger.

Förskrivaren måste säkerställa att:

- Patienten uppfyller villkoren för graviditetsförebyggande enligt vad som anges ovan och bekräftar att hon har en tillräcklig nivå av förståelse.
- Patienten har gått med på de ovan nämnda villkoren.
- Patienten förstår att hon konsekvent och korrekt måste använda en mycket effektiv preventivmetod (dvs. en användarberoende form) eller två kompletterande användarberoende preventivformer under minst en månad före behandlingsstart och fortsätta att använda effektiva preventivmetoder under hela behandlingsperioden och under minst en månad efter avslutad behandling.
- Negativa graviditetstestresultat har fått före, under och en månad efter avslutad behandling. Graviditetstesternas datum och resultat ska dokumenteras.

Om en kvinna som behandlas med alitretinoin blir gravid måste behandlingen avbrytas och patienten remitteras till en läkare som är specialiserad på eller erfaren inom teratologi för utvärdering och rådgivning.

Om en graviditet inträffar efter avslutad behandling finns det fortfarande risk för svår och allvarlig missbildning av fostret. Denna risk kvarstår tills produkten har eliminerats helt, vilket sker inom en månad efter avslutad behandling.

### **Födelsekontroll**

Kvinnliga patienter måste få omfattande information om graviditetsprevention och ska remitteras för preventivmedelsrådgivning om de inte använder effektiva preventivmetoder. Om inte den förskrivande läkaren kan tillhandahålla sådan information ska patienten remitteras till berörd hälso- och sjukvårdspersonal.

Som ett minimikrav måste kvinnliga patienter i fertil ålder använda minst en mycket effektiv preventivmetod (dvs. en användarberoende form) eller två kompletterande användarberoende preventivformer. Preventivmedel ska användas i minst en månad före behandlingen, under hela behandlingen och ska fortsätta att användas i minst en månad efter avslutad behandling med alitretinoin, även för patienter med amenorré.

Individuella omständigheter ska utvärderas i varje enskilt fall vid valet av preventivmetod i samtal tillsammans med patienten så att hon medverkar och följer de åtgärder som överenskomms.

### **Graviditetstest**

I enlighet med lokal praxis rekommenderas det att medicinskt övervakade graviditetstester med en minsta känslighet på 25 mIU/ml görs enligt följande.

#### *Innan behandlingen påbörjas*

Minst en månad efter det att patienten har börjat använda preventivmedel och inom kort (helst inom några dagar) före det första receptet ska patienten göra ett medicinskt övervakat graviditetstest. Testet ska säkerställa att patienten inte är gravid när hon påbörjar behandlingen med alitretinoin.

#### *Vid uppföljningsbesök*

Uppföljningsbesök ska inplaneras med jämna mellanrum, helst månadsvis. Behovet av upprepade medicinskt övervakade graviditetstester varje månad ska avgöras enligt lokal praxis med hänsyn till patientens sexuella beteende, senaste menstruationsanamnes (onormala menstruationer, uteblivna menstruationer eller amenorré) och preventivmetod. I förekommande fall ska uppföljande graviditetstester göras på förskrivningsbesöksdagen eller på någon av de tre dagarna innan besöket hos förskrivaren.

#### *Efter behandlingen*

En månad efter avslutad behandling ska de kvinnliga patienterna göra ett sista graviditetstest.

### **Restriktioner för förskrivning och dispensering**

För kvinnor i fertil ålder ska förskrivningsperioden för Alitretinoin Orifarm helst begränsas till 30 dagar för att underlätta regelbunden uppföljning med bl.a. graviditetstestning och -övervakning. Helst ska graviditetstestning, förskrivning av recept och dispensering av Alitretinoin Orifarm ske på samma dag.

Genom sådan månatlig uppföljning går det att säkerställa att regelbunden graviditetstestning och -övervakning utförs och att patienten inte är gravid när hon påbörjar nästa behandlingscykel.

### **Manliga patienter**

Tillgängliga data tyder på att graden av moderns exponering för sperma från patienter som får Alitretinoin Orifarm inte är av tillräcklig omfattning för att förknippas med de teratogena effekterna av Alitretinoin Orifarm. Baserat på icke-kliniska fynd kan den manliga fertiliteten äventyras vid behandling med alitretinoin (se avsnitt 5.3). Manliga patienter ska påminnas om att de inte får ge läkemedlet till någon, särskilt inte kvinnor.

### **Ytterligare försiktighetsåtgärder**

Patienterna ska instrueras att aldrig ge detta läkemedel till en annan person och att överlämna eventuella oanvända kapslar till apotekspersonal efter avslutad behandling.

Patienterna ska inte donera blod under behandlingen eller under en månad efter utsättningen av alitretinoin på grund av den potentiella risken för fostret hos en gravid transfusionsmottagare.

### **Utbildningsmaterial**

För att hjälpa förskrivare, apotekspersonal och patienter att undvika fosterexponering för alitretinoin tillhandahåller innehavaren av godkännandet för försäljning utbildningsmaterial. Detta utbildningsmaterial innehåller tydliga varningar om alitretinoin's teratogenicitet, rådgivning om födelsekontroll innan behandlingen påbörjas och vägledning om behovet av graviditetstestning.

Fullständig patientinformation om den teratogena risken och de strikta graviditetsförebyggande åtgärderna som anges i det graviditetsförebyggande programmet ska ges av läkaren till alla patienter, både manliga och kvinnliga.

### *Psykiska störningar*

Depression, försämrad depression, ångest, aggressiva tendenser, humörsvängningar, psykotiska symtom och, mycket sällan, självmordstankar, självmordsförsök och självmord har rapporterats hos patienter som behandlats med systemiska retinoider, däribland alitretinoin (se avsnitt 4.8). Särskild försiktighet krävs för patienter med depression i anamnesen. Alla patienter ska övervakas med avseende på tecken på depression och remitteras för lämplig behandling om det behövs. Innan Alitretinoin Orifarm påbörjas och vid varje besök under behandlingen ska patienterna tillfrågas om de upplever psykisk störning, depression eller humörstörningar. Patienterna ska sätta ut Alitretinoin Orifarm om de utvecklar depression, humörstörningar, psykos eller aggression. Utsättning av Alitretinoin Orifarm kan dock vara otillräckligt för att lindra symtomen och därför kan ytterligare psykiatrisk eller psykologisk utvärdering vara nödvändig.

Medvetenhet hos familj och vänner kan vara användbart för att upptäcka försämrad psykisk hälsa.

### *Ultraviolet strålning*

Effekterna av ultraviolet strålning förstärks av retinoidterapi. Därför ska patienterna undvika överdriven exponering för solljus och oövervakad användning av sollampor. Vid behov ska en solskyddsprodukt med en hög skyddsfaktor på minst SPF 15 användas.

### *Hud och subkutan vävnad*

Patienter som får torr hud och torra läppar ska rådats att använda en återfuktande hudsalva eller hudkräm och ett läppbalsam.

### *Muskuloskeletala systemet och bindväv*

Behandling med andra systemiska retinoider har förknippats med benförändringar, bl.a. prematur förslutning av epifysen, hyperostos och förkalkning av senor och ligament.

Myalgi, ledvärk och förhöjt kreatininfosfokinase har observerats hos patienter som behandlats med alitretinoin.

### *Ögon*

Behandling med alitretinoin har förknippats med torra ögon. Symtomen upphör normalt när behandlingen sätts ut. Torra ögon kan avhjälpas genom behandling med återfuktande ögonsalva eller tårersättningsdroppar. Intolerans mot kontaktlinser kan uppstå, vilket kan innebära att patienten måste bära glasögon under behandlingen.

Behandling med systemiska retinoider har förknippats med hornhinnegrumling och hornhinneinflammation. Försämrat mörkerseende har observerats hos patienter som behandlas med alitretinoin. Dessa biverkningar upphör normalt när behandlingen sätts ut.

Patienter med synproblem ska remitteras till en ögonläkare. Utsättning av alitretinoin kan vara nödvändig.

#### *Idiopatisk intrakraniell hypertension*

Behandling med systemiska retinoider, t.ex. alitretinoin, har förknippats med förekomst av idiopatisk intrakraniell hypertension, varav några fall involverade samtidig användning av tetracykliner (se avsnitt 4.3 och avsnitt 4.5). Tecken och symtom på idiopatisk intrakraniell hypertension innefattar huvudvärk, illamående och kräkningar, synstörningar och papillödem. Patienter som får tecken på idiopatisk intrakraniell hypertension ska sätta ut alitretinoin omedelbart.

#### *Fettomsättning*

Alitretinoin har förknippats med förhöjt plasmakolesterol och förhöjda triglyceridvärden. Serumkolesterol och serumtriglycerider (fastevärden) ska övervakas. Alitretinoin ska sättas ut om det inte går att hålla hypertriglyceridemi på en godtagbar nivå.

#### *Pankreatit*

Alitretinoin Orifarm ska sättas ut om symtom på pankreatit uppstår (se avsnitt 4.8). Triglyceridvärden över 800 mg/dl (9 mmol/l) förknippas ibland med akut pankreatit, som kan vara dödlig.

#### *Sköldkörtelfunktion*

Förändringar i sköldkörtelfunktionstester har observerats hos patienter som får alitretinoin, oftast som en reversibel minskning av halterna av tyreoidestimulerande hormon (TSH) och T4 (fritt tyroxin).

#### *Lever och gallvägar*

Behandling med andra systemiska retinoider har förknippats med övergående och reversibel förhöjning av levertransaminaser. I händelse av en ihållande kliniskt relevant förhöjning av transaminasnivåerna ska en reduktion av dosen eller utsättning av behandlingen övervägas.

#### *Magtarmkanalen*

Systemiska retinoider, t.ex. alitretinoin, har förknippats med inflammatoriska tarmsjukdomar (bl.a. regional ileit) hos patienter utan tidigare tarmsjukdomar. Om svår diarré observeras ska diagnosen inflammatorisk tarmsjukdom övervägas och alitretinoin omedelbart sättas ut.

#### *Allergiska reaktioner*

Anafylaktiska reaktioner har sällan rapporterats för systemiska retinoider, i vissa fall efter tidigare lokal exponering för retinoider. Allergiska kutana reaktioner rapporterats sällan. Allvarliga fall av allergisk vaskulit, ofta med hudblödningar (blåmärken och röda fläckar) på extremiteterna och extrakutan inblandning, har rapporterats. Vid svåra allergiska reaktioner krävs avbrott i behandlingen och noggrann övervakning.

#### *Högriskpatienter*

Hos patienter med diabetes, fetma, kardiovaskulära riskfaktorer eller en störning i fettomsättningen som genomgår behandling med alitretinoin kan det vara nödvändigt med mer frekventa kontroller av serumvärden vad gäller lipider och blodsocker.

#### *Alitretinoin Orifarm innehåller sorbitol*

Den additiva effekten av samtidigt administrerade läkemedel som innehåller sorbitol (eller fruktos) och kostintag av sorbitol (eller fruktos) ska beaktas. Sorbitolinnehållet i läkemedel för oralt intag kan påverka biotillgängligheten hos andra läkemedel för oralt intag som administreras samtidigt.

## **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

#### *Farmakokinetiska interaktioner*

Alitretinoin metaboliseras av cytokrom P450 (CYP) 2C9, CYP2C8, CYP3A4 och genomgår isomerisering.

#### *Samtidig medicinering som kan påverka alitretinoins farmakokinetik*

Samadministrering med CYP3A4-hämmare såsom ketokonazol ökar plasmanivån av alitretinoin, varför en dosreduktion till 10 mg ska övervägas. Effekterna av andra CYP3A4-hämmare har inte studerats.

En dosreduktion till 10 mg ska övervägas när alitretinoin administreras tillsammans med potenta CYP2C9-hämmare (t.ex. flukonazol, mikonazol och oxandrolon) eller potenta CYP2C8-hämmare (t.ex. gemfibrozil).

Simvastatin påverkade inte farmakokinetiken för alitretinoin.

Inga farmakokinetiska interaktioner observerades när alitretinoin administrerades tillsammans med ciklosporin.

#### *Alitretinoins effekt på samtidig medicinerings farmakokinetik*

Alitretinoin kan öka exponeringen av CYP2C8-substrat. Av den anledningen rekommenderas inte samadministrering med amiodaron (ett CYP2C8-substrat med lång halveringstid och smalt terapeutiskt index). Iaktta försiktighet om alitretinoin samadministreras med andra läkemedel som är substrat för CYP2C8 (t.ex. paklitaxel, rosigitazon och repaglinid).

Minskningar på < 25 % av simvastatin- och simvastatinsyraplasmanivåerna observerades vid samadministrering med alitretinoin. Effekterna på andra liknande läkemedel har inte studerats.

Alitretinoin påverkade inte farmakokinetiken för ketokonazol eller ciklosporin.

#### *Farmakodynamiska interaktioner*

Patienterna ska inte ta A-vitamin eller andra retinoider som samtidig medicinerings på grund av risken för hypervitaminos A.

Fall av idiopatisk intrakraniell hypertension (benign intrakraniell tryckökning) har rapporterats vid samtidig användning av retinoider och tetracykliner. Därför måste samtidig behandling med tetracykliner undvikas (se avsnitten 4.3 och 4.4).

## **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

### Graviditet

**Graviditet är en absolut kontraindikation för behandling med Alitretinoin Orifarm (se avsnitt 4.3). Om en graviditet inträffar trots de graviditetsförebyggande försiktighetsåtgärderna under behandlingen med Alitretinoin Orifarm eller under månaden efter avslutad behandling föreligger det en stor risk för mycket svår och allvarlig missbildning av fostret.**

Alitretinoin är en retinoid, och därför en potent teratogen. Fostermissbildningar i samband med exponering för retinoider innefattar missbildningar i centrala nervsystemet (vattenskalle, missbildningar av lillhjärnan och mikrocefali), ansiktsdysmorfi, gomspalt, missbildningar av ytteröronen (avsaknad av ytteröron och små eller frånvarande yttre hörselkanaler), ögonmissbildningar (mikroftalmi), hjärt-kärlemissbildningar (konotrunkala missbildningar såsom Fallots tetrad, transposition av de stora kärlen och septumdefekter), missbildning av brässen och missbildningar av bisköldkörtlarna. Det föreligger även en ökad risk för missfall (se avsnitten 4.3 och 4.4).

### Amning

Alitretinoin är mycket lipofil, varför övergång av alitretinoin i bröstmjolk är mycket trolig. På grund av den potentiella risken för det exponerade barnet är användning av alitretinoin kontraindicerad för ammande kvinnor.

### Fertilitet

Små mängder alitretinoin (över endogena nivåer) har upptäckts i sperman från några friska

försökspersoner som fick 40 mg alitretinoin och läkemedelsackumulering i sperma förväntas inte. Vid fullständig vaginal absorption skulle dessa mängder ha en försumbar effekt på den kvinnliga partners eller hennes fosters endogena plasmanivåer och verkar därför inte utgöra en risk för fostret om partnern är gravid. Baserat på icke-kliniska fynd kan den manliga fertiliteten äventyras vid behandling med Alitretinoin Orifarm (se avsnitt 5.3).

#### 4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Försämrat mörkerseende har rapporterats hos patienter som behandlas med alitretinoin och andra retinoider. Patienterna ska informeras om detta potentiella problem och uppmanas att vara försiktiga när de kör bil eller använder maskiner.

#### 4.8 Biverkningar

Säkerheten och effektiviteten för alitretinoinpatienter med svårt kronisk handeksem som inte svarar på behandling med potenta topikala kortikosteroider har utvärderats i två randomiserade, dubbelblinda, placebokontrollerade kliniska studier (se avsnitt 5.1).

De vanligaste biverkningarna som observeras vid behandling med alitretinoin är: huvudvärk (30 mg: 23,9 %, 10 mg: 10,8 %), erytem (30 mg: 5,5 %, 10 mg: 1,7 %), illamående (30 mg: 5,1 %, 10 mg: 2,4 %), rodnad (30 mg: 5,9 %, 10 mg: 1,6 %) och laboratorieförändringar utgörs av ökade nivåer av triglycerider (30 mg: 35,4 %, 10 mg: 17,0 %), ökat kolesterol (30 mg: 27,8 %, 10 mg: 16,7 %), sänkta halter av tyreoidestimulerande hormon (TSH, 30 mg: 8,4 %, 10 mg: 6,0 %) och minskade nivåer av fritt T4 (30 mg: 10,5 %, 10 mg: 2,9 %). Dessa reversibla biverkningar är dosberoende och kan därför lindras genom dosreduktion.

	Mycket vanliga (≥1/10)	Vanliga (≥1/100 till <1/10)	Mindre vanliga (≥1/1 000 till <1/100)	Sällsynta (≥1/10 000 till <1/1 000)	Mycket sällsynta (<1/10 000)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Blodet och lymfsystemet		Anemi, ökad järnbindningskapacitet, minskat antal monocyter, ökat antal trombocyter				
Immunsystemet						Anafylaktiska reaktioner, överkänslighet
Endokrina systemet		Minskning av TSH, minskning av fritt T4				
Psykiska störningar				Depression, försämrad depression, aggressiva tendenser, ångest,	Själv mord, självmordsförsök, självmordstankar, psykotisk störning,	

	Mycket vanliga (≥1/10)	Vanliga (≥1/100 till <1/10)	Mindre vanliga (≥1/1 000 till <1/100)	Sällsynta (≥1/10 000 till <1/1 000)	Mycket sällsynta (<1/10 000)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
				humörsvängningar	onormalt beteende	
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk	Yrsel		Idiopatisk intrakraniell hypertension		
Ögon		Bindhinneinflammation, torra ögon, ögonirritation	Dimsyn, grå starr			Försämrat mörkerseende
Öron och balansorgan		Tinnitus				
Blodkärl		Rodnad, högt blodtryck		Vaskulit		
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum			Näsblödning			
Magtarmkanalen		Illamående, torr mun, kräkningar	Dyspepsi			Inflammatorisk tarmsjukdom
Lever och gallvägar		Transaminasstegring <sup>1)</sup>				
Hud och subkutan vävnad		Torr hud, torra läppar, läppinflammation, eksem <sup>1)</sup> , hudinflammation <sup>1)</sup> , erytem, alopeci	Klåda, utslag, hudexfoliation, asteatotiskt eksem	Nagelsjukdomar, ljusöverkänslighetsreaktion, förändrad hårkvalitet		
Muskuloskeletal systemet och bindväv		Ledvärk <sup>1)</sup> , myalgi <sup>1)</sup>	Benutväxter, (benförstjockning), ankyloserande spondylit			
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället		Trötthet				Perifert ödem
Undersökningar	Hypertriglyceridemi, minskat antal lipoproteiner med hög	Förhöjt blodkreatinin, fosfokinas				

	Mycket vanliga (≥1/10)	Vanliga (≥1/100 till <1/10)	Mindre vanliga (≥1/1 000 till <1/100)	Sällsynta (≥1/10 000 till <1/1 000)	Mycket sällsynta (<1/10 000)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
	densitet, hyperkolesterolemi					

<sup>1)</sup> Den totala incidensen av biverkningar var inte högre än den som observerades i motsvarande placebogrupp.

Följande biverkningar har inte observerats i kliniska prövningar med alitretinoin men har observerats med andra retinoider: diabetes mellitus, färgblindhet (färgseendedefekter) och intolerans mot kontaktlinser (se avsnitt 4.4).

Förändringar i benmineraliseringen och extraosseösa förkalkningar har förknippats med systemisk retinoidbehandling. I kliniska studier av alitretinoin var degenerativa förändringar av ryggraden och ligamentförkalkningar vanliga fynd hos patienter med kroniskt handeksem före behandlingen (baslinjen), med mindre progression hos ett litet antal patienter under behandlingen. Dessa observationer var förenliga med åldersberoende degenerativa förändringar. Mätningar av bentätheten (DXA) indikerade inte någon dosberoende effekt på benmineraliseringen.

### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

## 4.9 Överdoser

Alitretinoin är ett derivat av A-vitamin. Alitretinoin har administrerats i onkologiska kliniska studier vid doser på mer än 10 gånger den terapeutiska dosen som ges för kroniskt handeksem. De biverkningar som observerades var förenliga med retinoidtoxicitet och innefattade svår huvudvärk, diarré, ansiktsrodnad och hypertriglyceridemi. Dessa biverkningar var reversibla.

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Övriga dermatologiska medel, ATC-kod: D11AH04

#### Verkningsmekanism

Retinoiders farmakologiska verkan kan förklaras genom deras effekter på cellförökning, celldifferentiering, apoptos, angiogenes, keratinisering, talgsekretion och immunmodulering. Till skillnad från andra retinoider, som är specifika agonister av antingen RAR- eller RXR-receptorer, binder alitretinoin till medlemmar av båda receptorfamiljerna. Alitretinoinns verkningsmekanism när det gäller kroniskt handeksem är okänd. Alitretinoin har uppvisat immunmodulerande och antiinflammatoriska effekter som är relevanta för hudinflammation. Alitretinoin undertrycker produktionen av kemokiner som är involverade i rekryteringen av leukocyter till hudinflammationsställen, minskar expansionen av

T-lymfocyter och antigenpresenterande celler och hämmar effekten på celldifferentiering. CXCR3-ligander och CCL20-kemokiner, uttryckta i eksematösa hudlesioner, nedregleras av alitretinoin i cytokinstimulerade keratinocyter och dermala endotelceller. Dessutom undertrycker alitretinoin expansionen av cytokinaktiverade leukocytundergrupper och antigenpresenterande celler.

Det har observerats att alitretinoin påverkar talgsekretionen hos människor minimalt.

#### Klinisk effekt och säkerhet

Säkerheten och effektiviteten för alitretinoin hos patienter med svårt kroniskt handeksem som inte svarar på behandling med potenta topikala kortikosteroider har utvärderats i två randomiserade, dubbelblinda, placebokontrollerade fas III-studier.

Den primära ändpunkten i dessa studier var andelen patienter som fick PGA-klassificeringen (Physician's Global Assessment) utläkta eller nästan utläkta händer vid behandlingsavslut (se tabell 1). Behandlingstiden var 12 till 24 veckor.

BAP00089-studien (BACH) genomfördes i Europa och Kanada och omfattade 1 032 patienter med svårt kroniskt handeksem som inte svarat eller svarat övergående (inledande förbättring och försämring av sjukdomen trots fortsatt behandling) på potenta topikala kortikosteroider eller som var intoleranta mot potenta topikala kortikosteroider. Alla fenotyper av kroniskt handeksem ingick, ca 30 % av patienterna hade enbart hyperkeratotiskt kroniskt handeksem, men majoriteten av patienterna hade flera fenotyper. I huvudsak alla patienter hade tecken på hudinflammation med erytem eller blåsor. Behandlingen med alitretinoin ledde till en avsevärt högre andel patienter med utläkta eller nästan utläkta händer jämfört med placebo. Svaret var dosberoende (se tabell 1).

Sekundära ändpunkter innefattade andel partiella respondenter (patienter som uppnådde åtminstone lindrig sjukdom), tid till svar (uppnådde utläkta eller nästan utläkta händer), reduktion av mTLSS (modified Total Lesion Symptom Score), patientens globala bedömning (PaGA) av sjukdomsgrad och minskad sjukdomsomfattning (se tabell 1).

Den andra studien, BAP001346 (HANDEL), genomfördes i USA och omfattade 596 patienter med svårt kroniskt handeksem som inte svarat eller svarat övergående (inledande förbättring och försämring av sjukdomen trots fortsatt behandling) på potenta topikala kortikosteroider eller som var intoleranta mot potenta topikala kortikosteroider. Försökspersonerna ansågs vara icke-respondenter om de hade svårt kroniskt handeksem efter minst två veckors behandling med en mycket potent lokal kortikosteroid under en run-in-period på 16 veckor. Alla fenotyper av kroniskt handeksem ingick.

Sekundära ändpunkter innefattade beräknad mediantid till svar (tid från början av den randomiserade studiebehandlingen till första PGA-bedömningen ”utläkta” eller ”nästan utläkta”), reduktion av mTLSS (modified Total Lesion Symptom Score), patientens globala bedömning (PaGA) av sjukdomsgrad och minskad sjukdomsomfattning (se tabell 1).

**Tabell 1 Resultat: Primära och viktiga sekundära ändpunkter**

	BAP00089 (BACH)			BAP01346 (HANDEL)	
	10 mg	30 mg	Placebo	30 mg	Placebo
<b>Primär ändpunkt</b>					
<b>ITT-population</b>	N = 418	N = 409	N = 205	N = 298	N = 298
<b>PGA vid behandlingsavslut n (%)</b>					
Totalt svar	115 (27,5 %)	195 (47,7 %)	34 (16,6 %)	118 (39,6 %)	44 (14,8 %)
Utläkta	39 (9,3 %)	90 (22,0 %)	6 (2,9 %)	58 (19,5 %)	14 (4,7 %)
Nästan utläkta	76 (18,2 %)	105 (25,7 %)	28 (13,7 %)	60 (20,1 %)	30 (10,1 %)
Jämfört med placebo <sup>a</sup>	P = 0,004	P <0,001	N/A	P <0,001	N/A
<b>Sekundära ändpunkter</b>					

<b>PaGA vid behandlingsavslut n (%)</b>					
Utläkta eller nästan utläkta	101 (24,2 %)	163 (39,9 %)	31 (15,1 %)	117 (39,3 %)	41 (13,8 %)
Jämfört med placebo <sup>a</sup>	P = 0,013	P <0,001	N/A	P <0,001	N/A
<b>Procentuell förändring från baslinjen mTLSS vid behandlingsavslut</b>					
Medelvärde (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
Jämfört med placebo <sup>b</sup>	P <0,001	P <0,001	N/A	P <0,001	N/A
<b>Procentuell förändring från baslinjen i sjukdomsomfattning vid behandlingsavslut</b>					
Medelvärde (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
Jämfört med placebo <sup>b</sup>	P = 0,016	P <0,001	N/A	P <0,001	N/A
<b>Mediantid till svar för respondenter vid behandlingsavslut</b>					
Median (dagar)	115,0	85,0	141	65,0	117,0
Jämfört med placebo <sup>c</sup>	P = 0,01	P <0,001	N/A	P <0,001	N/A
<b>Partiell svarsfrekvens (utläkta, nästan utläkta eller lindrig sjukdom)</b>					
N (%)	207 (49,5 %)	254 (62,1 %)	74 (36,1 %)	N/A	N/A

a: Från parvis kontinuitetskorrigerade chi-två-tester jämfört med placebo baserat på andelen respondenter.

b: Från ett icke-parametriskt Kruskal Wallis-test jämfört med placebo baserat på den genomsnittliga förändringen från baslinjen.

c: Från ett Log Rank-test jämfört med placebo baserat på mediantiden till svar.

### *Behandlingstid*

En longitudinell dos-respons-analys av fas III-studier (BAP00089, BAP001346 och BAP00091 – kohort A) visade att det inte fanns något samband mellan behandlingstiden och risken för återfall när patienterna väl hade utläkta eller nästan utläkta händer. Utsättning av behandlingen rekommenderas därför för patienter vars händer läker ut eller nästan läker ut tidigare än efter 24 veckor (se avsnitt 4.2). I de pivotala kliniska studierna återfick inte 67 % av försökspersonerna som svarade på behandlingen med alitretinoin svår sjukdom inom 24 veckor efter avslutad behandling och skulle därför inte vara kandidater för återbehandling inom denna tidsperiod.

### *Återbehandling*

I en återbehandlingsstudie (BAP00091 – kohort A) undersöktes effekten och säkerheten för en andra behandlingskur hos patienter som tidigare svarat på behandlingen i BAP00089-studien men som fått ett återfall. Patienterna randomiserades till samma dos som de fick vid den första behandlingen (10 eller 30 mg) eller placebo i ett förhållande på 2:1 (N = 70 alitretinoin, N = 47 placebo). Resultaten tyder på att patienter som tidigare svarat på behandling med alitretinoin kan dra nytta av återbehandling.

## **5.2 Farmakokinetiska egenskaper**

### Absorption

Alitretinoin är en förening med låg löslighet, låg permeabilitet och låg och varierande biotillgänglighet. Alitretinoin absorberas inte konsekvent från mag-tarmkanalen i fastande tillstånd. Den systemiska exponeringen förbättras avsevärt (>tvåfaldigt) när läkemedlet tas med en fettrik måltid.

*In vitro*-data från en mag-tarmkanal tyder på att mängden alitretinoin som är tillgänglig för absorption skiljer sig beroende på fettintaget (när läkemedlet ges med en måltid som innehåller ca 25 % fett är den tillgängliga mängden för absorption mindre än när det ges med en måltid som innehåller ca 40 % eller ca 60 % fett). Av den anledningen ska alitretinoin administreras med en huvudmåltid en gång per dag, helst vid samma tidpunkt på dagen för att maximera exponeringen.

Efter administrering av 30 mg alitretinoin en gång dagligen med en måltid som innehåller ca 40 % fett är medianens  $T_{max}$  4 timmar, genomsnittligt  $C_{max}$  är 177 ng/ml och genomsnittlig  $AUC_{(0-\tau)}$  är 405 ng\*h/ml.

Topplasmakoncentrationerna ( $C_{max}$ ) och exponeringen (AUC) för alitretinoin ökar med ökande enstaka doser över intervallet 5 till 150 mg. Alitretinoin's AUC-värden ökar proportionellt med dosen för dagliga doser på 10 mg till 30 mg. Alitretinoin's  $C_{max}$  kan öka mindre än proportionellt med ökande dos.

### Distribution

Alitretinoin binds 99,1 % till plasmaproteiner. Distributionsvolymen för alitretinoin beräknas vara större än den extracellulära volymen (> 14 l), men mindre än den totala andelen kroppsvatten.

### Metabolism

Alitretinoin metaboliseras av CYP2C9-, CYP2C8- och CYP3A4-isoenzymer och bildar 4-oxo-alitretinoin. Båda föreningarna genomgår isomerisering till tretinoin (eller isotretinoin) och deras 4-oxo-metaboliter. Efter oral administrering av alitretinoin är 4-oxo-alitretinoin den huvudsakliga observerade aktiva cirkulerande metaboliten med en AUC som står för > 70 % av AUC för modersubstansen. Alitretinoin's isomerer (tretinoin och isotretinoin) och 4-oxo-alitretinoin (4-oxo-tretinoin och 4-oxo-isotretinoin) står för mindre än < 12 % av exponeringen för modersubstansen. 4-oxo-alitretinoin glukuronideras ytterligare och elimineras i urinen.

Det finns inga konsekventa tidsberoende förändringar (varken induktion eller ackumulering) i farmakokinetiken för alitretinoin eller dess uppmätta metaboliter.

### Eliminering

Alitretinoin är en endogen retinoid. Alitretinoinkoncentrationerna återgår till endogena nivåer inom två till tre dagar efter utsättning av behandlingen.

Utsöndringen av en radiomärkt dos alitretinoin var fullständig, ca 94 % av dosen var återfunnen inom 14 dagar. Radiomärkt material eliminerades främst i urin som metaboliter (63 %, med < 1 % som oförändrad modersubstans) med en mindre fraktion (ca 30 % med 1 % som oförändrad modersubstans) i avföring. Den rikligaste föreningen vid utsöndringen är glukuronid av 4-oxo-alitretinoin, som uppgår till 6,5 % av dosen i urin.

Elimineringshalveringstiden var i genomsnitt 9 timmar för alitretinoin och 10 timmar för 4-oxo-alitretinoin.

### Farmakokinetik hos särskilda populationer

Farmakokinetiken för alitretinoin och dess uppmätta metaboliter hos särskilda populationer (fetma, kön, ålder och nedsatt njurfunktion) utvärderades i en studie av 32 försökspersoner med måttligt till svårt kroniskt handeksem som fick alitretinoin i 12 till 24 veckor. Dessa analyser visade följande:

#### *Fetma*

Ökad kroppsvikt eller ökat kroppsmasseindex (BMI) resulterar inte i kliniskt signifikanta förändringar av exponeringen för alitretinoin eller 4-oxo-alitretinoin.

#### *Kön*

Det finns inga kliniskt signifikanta könsrelaterade skillnader mellan alitretinoin's eller 4-oxo-alitretinoin's AUC och  $C_{max}$ .

### *Äldre*

Farmakokinetiska data för äldre försökspersoner är begränsade (n = 6 över 60 år och n = 3 över 65 år), men det verkar inte finnas något samband mellan stigande ålder och dosnormaliserad AUC eller C<sub>max</sub> för alitretinoin eller 4-oxo-alitretinoin.

En longitudinell dos-respons-modell från kliniska effektstudier visar att äldre försökspersoner (n = 126) har ett tidigare och mer uttalat svar på behandlingen och är mindre benägna till återfall, men är mer benägna att få förhöjda triglyceridvärden efter 12 till 16 veckors behandling.

### *Nedsatt njurfunktion*

Farmakokinetiska data för försökspersoner med måttligt nedsatt njurfunktion är inte tillgängliga, men alitretinoinns farmakokinetik påverkas inte av lindrigt nedsatt njurfunktion, med en genomsnittlig AUC på 342 (intervall: 237–450) och 312 (195–576) ng\*h/ml hos personer med ett beräknat kreatininclearance på 60–90 ml/min (n = 8) eller > 90 ml/min (n = 23), normaliserat till en alitretinoinindos på 30 mg. C<sub>max</sub> och AUC<sub>(0-τ)</sub> för 4-oxo-alitretinoin kan vara något högre hos försökspersoner med lindrigt nedsatt njurfunktion, men effekten är liten (< 20 %).

Inga data finns tillgängliga för försökspersoner med svårt nedsatt njurfunktion (CrCl < 30 ml/min) eller njursjukdom i slutstadiet.

### *Nedsatt leverfunktion*

En farmakokinetisk studie av åtta försökspersoner med levercirros och Child-Pugh-klassifikationen A (lindrig, n = 6) eller B (måttlig, n = 2) och av åtta köns-, ålders-, längd- och viktmatchade friska försökspersoner visar att det inte finns några kliniskt relevanta skillnader mellan patienter med nedsatt leverfunktion och friska försökspersoner i C<sub>max</sub> (medelvärde ± standardavvikelse [SD]: 101 ± 40 ng/ml jämfört med 144 ± 40 ng/ml) eller AUC (medelvärde ± SD: 248 ± 116 ng/ml jämfört med 314 ± 86 ng/ml) för alitretinoin. C<sub>max</sub> (medelvärde ± SD: 30 ± 20 ng/ml jämfört med 56 ± 25 ng/ml) och AUC (medelvärde ± SD: 162 ± 82 ng/ml jämfört med 219 ± 49 ng/ml) för 4-oxo-alitretinoin är lägre hos patienter med nedsatt leverfunktion.

Det finns inga data tillgängliga för försökspersoner med svårt nedsatt leverfunktion och begränsade data för patienter med måttligt nedsatt leverfunktion.

Alitretinoinns kinetik har inte studerats på patienter under 18 år.

## **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

### *Akut toxicitet*

Som med andra retinoider var alitretinoinns akuta toxicitet låg hos möss och råttor. LD<sub>50</sub> efter intraperitoneal administrering var > 4 000 mg/kg efter 24 timmar och 1 400 mg/kg efter 10 dagar. Ungefärligt LD<sub>50</sub> efter oral administrering till råttor var 3 000 mg/kg.

### *Kronisk toxicitet*

Alitretinoin testades i långtidsstudier på upp till 9 månader på hundar och 6 månader på råttor. Tecknen på toxicitet var dosrelaterade och inträffade vid exponeringar liknande den terapeutiska exponeringen för människor baserat på AUC. Effekterna var karakteristiska för retinoider (förenliga med hypervitaminos A) och var i allmänhet spontant reversibla.

### *Teratogenicitet*

Liksom andra retinoider har alitretinoin visat sig vara teratogent *in vitro* och *in vivo*.

Med anledning av alitretinoinns teratogena potential måste kvinnor i fertil ålder följa strikta graviditetsförebyggande åtgärder under och en månad efter alitretinoinbehandling (se avsnitt 4.3, avsnitt 4.4 och avsnitt 4.6).

### *Fertilitet*

Alitretinoin testades i en studie av fertilitet och tidig embryoutveckling hos råttor. Inga effekter på hanars eller honors reproduktionsparametrar observerades vid den högsta dosen som testades, vilken nådde liknande plasmakoncentrationer som dem som observerats hos människor.

Som med andra retinoider observerades reversibla effekter på reproduktionsorganen hos försöksdjur av hankön i form av störd spermiebildning och associerade degenerativa lesioner på testiklarna. Säkerhetsmarginalen för hundar med avseende på toxicitetsnivån ingen effekt på reproduktionsorganen hos försöksdjur av hankön var 1–6 för en human dos på 30 mg.

#### *Mutagenicitet*

Alitretinoin har visat sig vara icke-mutagent i tester *in vitro* eller *in vivo*.

#### *Karcinogenicitet*

Alitretinoin testades i 2-åriga karcinogenicitetsstudier på råttor och möss. Dosrelaterad retinoidspecifik toxicitet sågs vid högre doser, men ingen karcinogen potential observerades.

#### *Fototoxicitet*

Alitretinoin befanns vara fototoxiskt *in vitro* och *in vivo*.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

Kapselfyllning:                Sojabönsolja, raffinerad  
    Sojabönsolja, delvis hydrerad  
    Vegetabilisk olja, hydrerad  
    Glycerolmonostearat  
    Triglycerider, medellångkedjiga  
    All-rac- $\alpha$ -tokoferol

Kapselhölje:  
*10 mg kapsel:*                Gelatin  
    Glycerol  
    Sorbitol  
    Titandioxid (E 171)  
    Röd järnoxid (E 172)  
    Gul järnoxid (E 172)  
    Svart järnoxid (E 172)  
    Vatten

*30 mg kapsel:*                Gelatin  
    Glycerol  
    Sorbitol  
    Titandioxid (E 171)  
    Gul järnoxid (E 172)  
    Vatten

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

3 år.

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

## **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Transparenta blister i PVC/PVDC/aluminium.

Förpackningsstorlekar:

30, 40, 60, 90 och 100 mjuka kapslar.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

## **6.6 Särskilda anvisningar för destruktions**

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Orifarm Generics A/S  
Energivej 15  
DK-5260 Odense S  
Danmark

## **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

10 mg: 36878

30 mg: 36879

## **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

## **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

03-04-2020