

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Neotigason 10 mg kapseli, kova

Neotigason 25 mg kapseli, kova

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Neotigason 10 mg:n kapselit sisältävät 10 mg asitretiinia.

Neotigason 25 mg:n kapselit sisältävät 25 mg asitretiinia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

Glukoosi

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kapseli, kova.

Neotigason 10 mg kapseli, kova: Kapseleissa on valkoinen runko-osa ja ruskea yläosa. Runko-osaan on painettu lääkevalmisteen vahvuus ”10”. Kapselin koko on nro 4.

Neotigason 25 mg kapseli, kova: Kapseleissa on keltainen runko-osa ja ruskea yläosa. Runko-osaan on painettu lääkevalmisteen vahvuus ”25”. Kapselin koko on nro 1.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Vaikeat keratinisaatiohäiriöt kuten

- laajalle levinnyt psoriaasi, erityisesti erythroderminen psoriaasi ja lokalisoitunut tai generalisoitunut pustulaarinen psoriaasi
- *hyperkeratosis palmoplantaris*
- *pustulosis palmoplantaris*
- synnynnäinen *ichthyosis*
- Darierin tauti
- *lichen planus* iholla ja limakalvoilla
- *pityriasis rubra pilaris*
- muut vaikeat dys- ja hyperkeratoosit.

Ehto: Vain naistentautien ja synnytysten tai ihotautien erikoislääkärin määräyksellä.

4.2 Annostus ja antotapa

Asitretiinia voivat määrätä ainoastaan lääkärit, joilla on kokemusta systeemisten retinoidien käytöstä. Lääkärin pitää ymmärtää asitretiinihoitoon liittyvä teratogeenisuuden riski. Katso kohta 4.6.

Annostus

Koska Neotigason-hoitoa saavilla potilailla asitretiinin imeytymisessä ja metabolianopeudessa esiintyy eroja, annostus täytyy sovittaa yksilöllisesti. Suuntaa antavina ohjeina voidaan kuitenkin pitää seuraavia:

Aikuiset

Hoito aloitetaan 10 mg:n päivittäisellä annoksella. Annos nostetaan tämän jälkeen 5–10 mg:lla joka toinen viikko. Jos potilas saa sietämättömiä haittavaikutuksia, annos pienennetään edelliseen annostasoon. Kun oikea annostaso löydetään, hoidon tulokset tulee arvioida kolmen kuukauden kuluttua. Maksimaalinen päivittäinen annos on 75 mg.

Hoidon voi lopettaa niiltä psoriaasipotilailta, joiden taudin oireisto on riittävästi hävinnyt. Jos oireet palaavat, hoito on edellä kuvatun kaltainen. Ylläpitohoito on yleensä tarpeen keratinisaatiohäiriöitä sairastavilla potilailla. Ylläpitohoitoannos täytyy tällöin pitää kuitenkin mahdollisimman pienenä, jopa alle 20 mg päivässä. Yli 50 mg:n päivittäistä annosta ei pidä käyttää.

Pediatriset potilaat

Ottaen huomioon pitkäaikaishoidon yhteydessä mahdollisesti esiintyvät vakavat haittavaikutukset tulisi odotettu terapeuttinen hyöty punnita huolellisesti riskiin nähden. Neotigasonia tulisi käyttää ainoastaan tapauksissa, joissa kaikki muut hoitokeinot on havaittu epätydyttäväksi. Annostus tulee sovittaa painon mukaan. Noin 0,5 mg/kg päivittäistä annosta voidaan pitää suuntaa antavana. Korkeintaan 1 mg/kg päivittäinen annos saattaa lyhyinä ajanjaksoina olla välttämätön. Päivittäinen annos ei kuitenkaan saa ylittää 35 mg:aa. Ylläpitoannos tulee pitää niin pienenä kuin mahdollista ottaen huomioon pitkäaikaishoidon mahdolliset haittavaikutukset.

Yhdistelmähoito

Jos Neotigasonia käytetään yhdessä muiden hoitomuotojen kanssa, voidaan mahdollisesti ja yksilöllisestä vasteesta riippuen Neotigasonin annostusta pienentää.

Tavallisia paikallishoitoja voidaan useimmiten jatkaa Neotigason-hoidon aikana, koska ne eivät yleensä vaikuta Neotigason-hoitoon.

Neotigasonia voidaan käyttää yhdessä UVB-hoitojen kanssa.

Biologisten lääkkeiden (esim. etanersepti) ja asitretiinin yhdistelmähoitoa voidaan myös harkita, mutta yhdistelmähoidosta on vain vähän kliinistä kokemusta.

Antotapa

Suun kautta.

Kapselit suositellaan otettavaksi kerran päivässä aterian yhteydessä tai maidon kanssa.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle, kohdassa 6.1 mainituille apuaineille tai muille retinoideille.

Neotigason on voimakkaasti teratogeeninen ja ehdottomasti vasta-aiheinen kaikilla ras kaana olevilla naisilla. Neotigason on myös vasta-aiheinen kaikilla naisilla, jotka voivat tulla ras kaaksi, ellei ras kauden

ehkäisystä huolehdita täysin luotettavalla tavalla neljä viikkoa ennen hoidon aloittamista, koko hoidon ajan sekä 3 vuotta hoidon lopettamisesta (ks. kohdat 4.4 ja 4.6).

Neotigason on vasta-aiheinen imetyksen aikana.

Neotigason on lisäksi vasta-aiheinen potilailla, joilla on vakava maksan tai munuaisten toiminnanvaja, sekä potilailla, joilla veren lipidiarvot jatkuvasti ovat selvästi kohonneet.

Koska sekä Neotigason että tetrasykliinit voivat aiheuttaa hyvänlaatuista kallonsisäisen paineen nousua, on näiden lääkeaineiden samanaikainen käyttö vasta-aiheista (ks. kohta 4.5).

Riskin sairastua hepatiittiin on havaittu kohoavan metotreksaatin ja etretinaatin yhdistelmähoidossa. Näin ollen Neotigasonin ja metotreksaatin samanaikainen käyttö on myös vasta-aiheista (ks. kohta 4.5).

Samanaikainen A-vitamiinin tai muiden retinoidien käyttö on vasta-aiheista, koska riski A-hypervitamiinoosin kehittymiselle kasvaa (ks. kohta 4.5).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Teratogeenisuus

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

Neotigason on ehdottoman vasta-aiheinen

- raskaana oleville naisille
- naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, elleivät kaikki raskaudenehkäisyohjelman ehdot täyty.

Raskaudenehkäisyohjelma

Tämä lääkevalmiste on TERATOGEENINEN.

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

- Hänellä on vakava keratinisaatiohäiriö, johon muu standardihoito ei tehoa (ks. kohta 4.1).
- Raskaaksi tullen mahdollisuus on arvioitava jokaisen naispotilaan kohdalla.
- Nainen ymmärtää teratogeenisen riskin.
- Nainen ymmärtää tiukan, kuukausittaisenseurannan tarpeen.
- Nainen ymmärtää tehokkaan ehkäisyn tarpeen ja suostuu käyttämään tehokasta ehkäisymenetelmää keskeytyksettä 1 kuukauden ajan ennen hoidon aloittamista, koko hoidon ajan ja 3 vuoden 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 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 otettava viipymättä 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 - 3 kuukauden välein 3 vuoden ajan hoidon päättymisestä (ks. kohdat 4.6 ja 5.2).

- Nainen vahvistaa ymmärtäneensä asitretiinin käyttöön liittyvät vaarat ja tarpeelliset varotoimenpiteet.

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

Lääkkeen määrääjän on varmistettava seuraavat asiat:

- Potilas noudattaa edellä lueteltuja ehkäisyohjeita ja vahvistaa ymmärtäneensä ne riittävän hyvin.
- Potilas on hyväksynyt edellä luetellut ehdot.
- Potilas ymmärtää, että hänen on käytettävä keskeytyksettä 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 3 vuoden ajan hoidon päätyttyä.
- Raskaustestin on oltava negatiivinen ennen hoidon aloittamista, hoidon aikana ja 1–3 kuukauden välein 3 vuoden ajan hoidon päättymisestä. Raskaustestien päivämäärät ja tulokset on dokumentoitava.

Jos potilas tulee raskaaksi asitretiinin 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 sikiöepämuodostumien riski on yhä mahdollinen. Riski on olemassa, kunnes valmiste on poistunut elimistöstä kokonaan, eli 3 vuoden 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 3 vuoden ajan hoidon 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 asitretiinilääkityksen.

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 kuukautisanamneesi (poikkeavat kuukautiset, poisjääneet kuukautiset tai kuukautisten puuttuminen). Mikäli seurantatestit ovat tarpeen, on ne tehtävä reseptin uusimiskäynnin yhteydessä tai enintään 3 vuorokautta ennen käyntiä.

Hoidon lopetus

Naisille on tehtävä raskaustestejä 1–3 kuukauden välein 3 vuoden ajan hoidon päättymisestä.

Määräys- ja toimittamisrajoitukset

Naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, Neotigason-valmistetta on hyvä määrätä kerrallaan enintään 30 vuorokaudeksi, jotta säännöllinen seuranta raskaustesteineen toteutuisi. Ihanteellisessa tilanteessa raskaustestin tekeminen, valmisteen määrääminen ja Neotigason-valmisteen toimittaminen tapahtuvat 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 Neotigason-valmistetta saavan miehen siemennesteen kautta ei ole riittävä, jotta se aiheuttaisi teratogeenisuutta. Miespotilaita on muistutettava siitä, etteivät he saa antaa lääkettään kenellekään muulle, etenkin naisille.

Muut varotoimet

Potilaita on muistutettava siitä, etteivät he saa missään tapauksessa antaa tätä lääkevalmistetta kenellekään muulle ja että kaikki käyttämättä jääneet kapselit on palautettava apteekkiin hoidon päätyttyä.

Potilaat eivät saa luovuttaa verta asitretiinihoidon aikana eivätkä 3 vuoteen hoidon päättymisen jälkeen, sillä sikiövaurioiden riski on olemassa, jos verensiirron saaja on raskaana.

Koulutusmateriaali

Auttaakseen lääkäreitä, apteekkihenkilökuntaa ja potilaita välttämään sikiön altistumista asitretiinille myyntiluvan haltija laatii koulutusmateriaalia. Koulutusmateriaali on laadittu asitretiinin 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

Systemistä retinoidihoitoa, mukaan lukien asitretiinia saaneilla potilailla on ilmoitettu masennusta, masennuksen pahenemista, ahdistuneisuutta ja mielialan vaihtelua. Erityistä varovaisuutta on noudatettava potilailla, joilla on aiemmin ollut masennusta. Potilaita on seurattava masennuksen merkkien varalta, ja heidät on tarvittaessa ohjattava asianmukaiseen hoitoon. Perheen ja ystävien tietoisuus asiasta voi olla hyödyksi mahdollisen mielenterveysongelman havaitsemisessa.

Alkoholi

Kliiniset kokeet ovat osoittaneet, että etretinaattia voi muodostua alkoholin ja asitretiinin samanaikaisessa käytössä. Etretinaatti on voimakkaasti teratogeeninen ja sen eliminaation puoliintumisaika on pidempi kuin asitretiinin (noin 120 päivää).

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi, eivät näin ollen saa käyttää alkoholia (juomassa, ruuassa ja lääkkeissä) asitretiinihoidon aikana eivätkä kahden kuukauden aikana asitretiinihoidon päättymisestä.

Maksa

Maksan toimintakokeet tulisi tehdä ennen asitretiinihoidon aloitusta, 1 - 2 viikon välein seuraavien kahden kuukauden aikana ja sen jälkeen kolmen kuukauden väliajoin. Mikäli maksan toimintakokeissa todetaan patologisia arvoja, kokeet tulisi toistaa viikon väliajoin. Jos arvot eivät palaudu normaaleiksi tai jopa huonontuvat, Neotigason-hoito on lopetettava. Tällöin suositellaan maksan toiminnan seurannan jatkamista vähintään kolmen kuukauden ajan (ks. kohta 4.8).

Rasva-aineenvaihdunta

Seerumin kolesterolia ja triglyseridejä (paastoarvoja) pitää tarkkailla ennen hoidon aloittamista, yhden kuukauden ajan hoidon aloittamisesta ja joka kolmas kuukausi hoidon aikana. Asitretiinihoito pitää lopettaa kontrolloimattoman hypertriglyseridemia- tai haimatulehduksen oireiden ilmetessä.

Näkökyky

Heikentyneitä hämäränäköä on raportoitu asitretiinihoidon aikana. Potilaille on kerrottava tästä mahdollisesta ongelmasta ja heitä on kehoitettava noudattamaan varovaisuutta pimeällä ajaessa. Näköongelmia tulee seurata tarkasti (ks. kohta 4.8).

Hyvänlaatuinen kallonsisäinen paine

Hyvänlaatuista kallonsisäisen paineen nousua on raportoitu harvoin. Neotigason-lääkitys on heti lopetettava niiltä potilailta, jotka hoidon aikana kärsivät vaikeasta päänsärystä, pahoinvoinnista, oksentelusta ja näköhäiriöistä, ja heidät on ohjattava neurologisiin tutkimuksiin ja hoitoon (ks. kohta 4.8).

Luusto

Aikuisilla, erityisesti iäkkäillä henkilöillä, joilla Neotigason-hoito on pitkäaikaista, tulisi säännöllisesti seurata mahdollisia luutumispoikkeamia asianmukaisin menetelmin (ks. kohta 4.8). Mikäli luutumispoikkeamia on havaittavissa, on lääkityksen jatkamisesta neuvoteltava potilaan kanssa ja arvioitava huolellisesti hänen henkilökohtainen hyöty-riskisuhteensa.

Lapsilla on satunnaisesti raportoitu etretinaatin pitkäaikaiskäytön yhteydessä luumuutoksia, kuten ennen aikaista epifyysilevyjen sulkeutumista, luuston hyperostoosia ja luuston ulkopuolista kalkkiutumista. Näitä vaikutuksia voi siten olla odotettavissa myös asitretiinihoidon aikana. Lapsilla kasvuparametrejä ja luuston kehittymistä on seurattava huolellisesti.

On ilmeistä, että tällä hetkellä on mahdotonta tietää kaikkia elinikäisen Neotigason-hoidon mahdollisesti aiheuttamia seuraamuksia.

Valolle herkistyminen

UV-säteilyn vaikutukset tehostuvat retinoidihoidon seurauksena. Altistusta voimakkaalle auringonvalolle tai valvomatonta solariumlaitteiden käyttöä on siten vältettävä. Mahdollisen altistuksen yhteydessä on käytettävä vähintään suojakertoimella 15 varustettuja aurinkosuojatuotteita.

Riskipotilaat

Asitretiinihoitoa saavilla riskipotilailla (diabetes, alkoholismi, liikalihavuus, kardiovaskulaariset riskitekijät tai lipidiaineenvaihdunnan häiriöt) on seurattava tiheämmin seerumin lipidiarvoja ja/tai verensokeriarvoja ja muita kardiovaskulaarisia riskiä ennustavia tekijöitä kuten verenpainetta. Diabeetikoilla retinoidit voivat joko parantaa tai huonontaa glukoositoleranssia. Verensokeriarvot on tästä syystä tarkistettava tavallista useammin hoidon alkuvaiheessa. Kaikilla riskipotilailla, joilla kardiovaskulaariset riskitekijät eivät palaudu normaaleiksi tai huonontuvat entisestään, tulee harkita annoksen pienentämistä tai hoidon lopettamista.

Markkinoille tulon jälkeisessä maailmanlaajuisessa käytössä on hyvin harvoin raportoitu hiussuonivuoto- oireyhtymää / retinoidihappo-oireyhtymää.

Markkinoille tulon jälkeisessä maailmanlaajuisessa käytössä on hyvin harvoin raportoitu eksfoliativista dermatiittia.

Apuaineet

Glukoosi

Tämä lääkevalmiste sisältää glukoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen glukoosi-galaktoosi -imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

Natrium

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per kapseli eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Samanaikainen metotreksaatin, tetrasykliinien tai A-vitamiinin ja muiden retinoidien käyttö on vasta-aiheista, ks. kohta 4.3.

Matala-annoksisten, vain progesteronia sisältävien valmisteiden (minipillerit) ehkäisyteho voi olla riittämätön Neotigason-hoidon aikana, ks. kohta 4.4. Yhteisvaikutuksia estrogeenia ja progesteronia sisältävien oraalisten yhdistelmäehkäisyvalmisteiden kanssa ei ole havaittu.

Terveillä vapaaehtoisilla tehdyssä tutkimuksessa asitreiinin kerta-annoksen ja etanolin samanaikaisen käytön havaittiin johtavan erittäin teratogeenisen etretinaatin muodostumiseen. Tämän metaboliareitin mekanismi on tuntematon, joten ei tiedetä, onko mahdollisesti myös muita yhteisvaikutuksia aiheuttavia aineita.

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi eivät näin ollen saa käyttää alkoholia (juomassa, ruuassa ja lääkkeissä) Neotigason-hoidon aikana eikä kahden kuukauden ajan Neotigason-hoidon päättymisestä. (Ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Jos fenytoiinia ja Neotigasonia annetaan samanaikaisesti, on huomioitava, että asitreiini osittain vähentää fenytoiinin proteiineihin sitoutumista. Tämän interaktion kliininen merkitys on vielä tuntematon.

Asitreiinin ja muiden lääkeaineiden (esim. digoksiini, simetidiini) välisiä interaktioita ei toistaiseksi ole todettu.

Tutkimuksissa, joissa selvitettiin asitreiinin mahdollista vaikutusta kumariinityyppisten antikoagulanttien (varfariini) proteiineihin sitoutumiseen ei havaittu yhteisvaikutuksia.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Raskaus on ehdoton vasta-aihe asitreiinihoidolle (ks. kohta 4.3).

Neotigason on vasta-aiheinen kaikilla naisilla, jotka voivat tulla raskaaksi, elleivät he täytä kohdassa 4.4 olevan raskaudenehkäisyohjelman ehtoja.

Mikäli raskaus alkaa varotoimista huolimatta Neotigason-hoidon aikana tai ennen hoidon aloittamista, hyvin vaikeiden ja vakavien sikiön epämuodostumien (esim. kallon ja kasvojen poikkeavuudet, sydän- ja verisuoniepämuodostumat, keskushermoston epämuodostumat, luuston ja kateenkorvan poikkeavuudet) vaara on suuri ja keskenmenon riski kasvaa. Tämä koskee kaikkia tilanteita, myös niitä, joissa Neotigasonia on käytetty

raskauden aikana pieninä annoksina tai lyhyen ajan. Potentiaalisesti kaikki altistuneet sikiöt ovat vaarassa syntyä epämuodostuneina. Riski on suurin hoidon aikana ja 2 kuukautta hoidon jälkeen. Riski on pienempi 2 kuukauden jälkeen 3 vuoteen asti (varsinkin naisilla, jotka eivät ole käyttäneet alkoholia), mutta sitä ei voida poissulkea mahdollisen etretinaatin muodostumisen vuoksi.

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi eivät saa käyttää alkoholia (juomassa, ruuassa ja lääkkeissä) Neotigason-hoidon aikana ja alkoholia on vältettävä kahden kuukauden ajan Neotigason-hoidon päättymisestä. (Ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Imetys

Neotigason on vasta-aiheinen imetyksen aikana (ks. kohta 4.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Hämäränäön heikentymistä on raportoitu asitretiinihoidon aikana (ks. kohta 4.8). Potilaille on kerrottava tästä mahdollisesta ongelmasta ja heitä on kehoitettava noudattamaan varovaisuutta pimeällä ajaessa.

4.8 Haittavaikutukset

Haittavaikutusprofiilin yhteenveto

Haittavaikutuksia havaitaan useimmilla Neotigason-hoitoa saavilla potilailla. Haittavaikutukset häviävät kuitenkin useimmiten annostusta pienentämällä tai lopettamalla lääkitys. Hoidon alussa havaitaan joskus psoriaasioireiden pahenemista.

Yleisimmin havaitut haittavaikutukset ovat A-hypervitamiinosisin oireita, kuten huulien kuivuminen, jonka hoitoon voidaan käyttää rasvapohjaisia voiteita.

Kliinisissä tutkimuksissa tai markkinoille tulon jälkeen raportoidut haittavaikutukset on lueteltu alla elinjärjestelmien ja esiintymistiheyksien mukaan. Haittavaikutusten yleisyys on määritelty seuraavasti:

hyvin yleinen ($\geq 1/10$)

yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)

harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)

hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$)

tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)

infektiot tuntematon	<i>Candida albicans</i> -sienen aiheuttama vulvovaginiitti
immuunijärjestelmä tuntematon	tyypin I yliherkkyysoireyksiä
hermosto yleinen	päänsärky
melko harvinainen	huimaus
harvinainen	perifeerinen neuropatia
hyvin harvinainen	hyvänlaatuinen kallonsisäisen paineen nousu (ks. kohta 4.4)
silmät hyvin yleinen	limakalvojen kuivuminen ja tulehdus (esim. konjunktiviitti,

melko harvinainen hyvin harvinainen	kseroftalmia), joka voi johtaa piilolinssien intoleranssiin näön hämärtyminen hämäräsokeus (ks. kohta 4.4), haavainen keratiitti
kuulo ja tasapainoelin tuntematon	heikentynyt kuulo, tinnitus
verisuonisto tuntematon	punastuminen, hiussuonivuoto-oireyhtymä / retinoiinihappo-oireyhtymä
hengityselimet, rintakehä ja välikarsina hyvin yleinen tuntematon	limakalvojen kuivuminen ja tulehdus (esim. nenäverenvuoto ja nuha) dysfonia
ruoansulatuselimistö hyvin yleinen yleinen melko harvinainen tuntematon	suun kuivuminen, jano suutulehdus, ruoansulatuskanavan vaivat (esim. vatsakipu, ripuli, pahoinvointi, oksentelu) ientulehdus makuhäiriö, peräsuoliverenvuoto
maksa ja sappi melko harvinainen hyvin harvinainen	hepatiitti ikterus
iho ja ihonalainen kudokset hyvin yleinen yleinen melko harvinainen tuntematon	huulirohtuma, kutina, hiustenlähtö, ihon hilseily (koko keholla, etenkin kämmenissä ja jalkapohjissa) ihon hauraus, ihon tahmaisuus, dermatiitti, hiusten epänormaali rakenne, kynsien haurastuminen, kynsivallin tulehdus, eryteema ihon halkeamat, rakkulainen dermatiitti, valoyliherkkyysreaktio pyogeeninen granulooma, silmäripsien tai kulmakarvojen menetys, angioödeema, nokkosihottuma, ihon ohentuminen, eksfoliativinen dermatiitti
luusto, lihakset ja sidekudos yleinen hyvin harvinainen	nivelkipu, lihaskipu luukipu, eksostoosi (pitkäaikainen systeeminen ylläpitohoito retinoideilla voi johtaa selkärangan olemassa olevan hyperostoosin pahanemiseen, uusien hyperostoottisten leesioiden ilmaantumiseen ja luuston ulkopuoliseen kalkkiutumiseen) (ks. kohta 4.4)

yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat yleinen	perifeerinen turvotus
tutkimukset hyvin yleinen	maksan toimintakokeiden poikkeavuudet (ohimenevät ja yleensä korjaantuvat transaminaasi- ja alkaalisten fosfataasiarvojen nousut) (ks. kohta 4.4) rasva-arvojen poikkeavuudet (korjaantuvia seerumin triglyseridi- ja kolesteroliarvojen nousuja on havaittu annettaessa suuria asitretiiniannoksia etenkin riskipotilaille ja pitkäaikaishoidossa (ks. kohta 4.4). aterogeneesin riskiä ei voida poissulkea, jos edellä mainitut haittavaikutukset eivät palaudu normaaleiksi)

Pediatriset potilaat

Lapsilla on satunnaisesti raportoitu etretinaatin pitkäaikaiskäytön yhteydessä luumuutoksia, kuten ennen aikaista epifyysilevyjen sulkeutumista, luuston hyperostoosia ja luuston ulkopuolista kalkkiutumista. Näitä vaikutuksia voi ilmetä myös asitretiinihoidon aikana. Lasten kasvuparametrejä ja luuston kehittymistä on seurattava tarkasti.

Muut erityispotilasryhmät

Diabeetikot:

Retinoidit voivat joko parantaa tai huonontaa glukoositoleranssia (ks. kohta 4.4).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta -tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusten ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Akuuteissa yliannostustapauksissa asitretiinin käyttö on välittömästi lopetettava.

Yliannostusoireet ovat samat kuin akuutissa A-hypervitamiinosisissa, ts. päänsärky, huimaus, pahoinvointi tai oksentelu, uneliaisuus, ärtyneisyys ja kutina.

Erityiset hoitotoimenpiteet ovat tarpeettomat valmisteen alhaisen akuutin toksisuuden vuoksi.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Systemisesti käytettävä psoriaasilääke

ATC-koodi: D05BB02

Neotigasonin vaikuttava aine, asitretiini, on retinoidihapon synteettinen aromaattinen analogi. Prekliinisissä siedettävyystutkimuksissa asitretiinilla ei ole todettu merkityksellisiä mutageenisia eikä karsinogeenisia

vaikutuksia. Myöskään ei ole näyttöä siitä, että asitretriini olisi suoraan maksatoksinen. Jo pienillä annoksilla asitretriinin on osoitettu olevan teratogeeninen eläimillä.

Kliiniset tutkimukset ovat osoittaneet asitretriinin normalisoivan solujen uudistumista, erilaistumista ja sarveistumista niiden potilaiden ihossa, jotka kärsivät vaikeasta psoriaasista ja keratinisaatiohäiriöistä. Haittavaikutukset ovat yleensä olleet siedettävissä. Asitretriinin vaikutus on puhtaasti symptomaattinen, vaikutusmekanismia ei vielä tunneta.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Asitretriini saavuttaa huippupitoisuuden plasmassa 1-4 tunnin kuluttua oraalisen annostelun jälkeen. Oraalisen asitretriinin biologinen hyväksikäytettävyys on paras silloin, kun lääke otetaan aterian yhteydessä. Kertaannoksen jälkeen hyötyosuus on noin 60 %, mutta potilaiden välinen vaihtelu voi olla huomattava (36-95 %).

Jakautuminen

Asitretriini on voimakkaasti lipofiilinen ja penetroituu nopeasti kudoksiin. Sitoutuminen proteiineihin ylittää 99 %. Eläimillä asitretriinin on todettu läpäisevän istukan määrinä, jotka riittävät aiheuttamaan sikiövaurioita. Lipofiilisten ominaisuuksiensa vuoksi asitretriinin voidaan olettaa erittyvän äidinmaitoon huomattavan suurina määrinä.

Biotransformaatio

Asitretriini isomerisoituu 13-cis-isomeeriksi ja metaboloituu edelleen glukuronidaation ja sivuketjun pilkkoutumisen kautta.

Eliminaatio

Toistuvassa annostelussa eliminaation puoliintumisaika oli noin 50 tuntia potilailla, joiden ikä oli 21-70 vuotta. Cis-asitretriini on plasman pääasiallinen metaboliitti, ja sen puoliintumisaika on 60 tuntia. Cis-asitretriini on myös teratogeeninen. Ottaen huomioon, että pisin havaittu eliminaation puoliintumisaika on 96 tuntia ja cis-asitretriinilla 157 tuntia, voidaan arvioida, että yli 99 % asitretriinistä on eliminoitunut noin kuukauden kuluttua pitkäaikaisen lääkityksen loputtua. Tällöin kinetiikan on oletettu olevan lineaarinen. Pitkäaikaishoidon päätyttyä asitretriinin ja cis-asitretriinin pitoisuuksien plasmassa on havaittu laskeneen 22-37 päivässä lääkityksen loputtua alle 6 ng/ml. Asitretriini erittyy pelkästään metaboliitteina. Suunnilleen yhtä suuret määrät erittyvät munuaisten ja sapen kautta.

HUOM!

Kliiniset kokeet ovat osoittaneet, että etretinaattia muodostuu alkoholin ja Neotigasonin samanaikaisessa käytössä. Koska etretinaatti on vahvasti teratogeeninen ja sen eliminaation puoliintumisaika on keskimäärin 120 päivää, raskauden ehkäisystä on huolehdittava kolme vuotta hoidon päättymisestä.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Ei tietoa.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kapselin sisältö:

Mikrokiteinen selluloosa, liivate, nestemäinen sumukuivattu glukoosi, natriumaskorbaatti.

Kapselikuori:

Musta, keltainen ja punainen rautaoksidi, titaanidioksidi, liivate.

Painomuste:

Shellakka, propyleeniglykoli, ammoniumhydroksidi, musta rautaoksidi.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

10 mg: 30 ja 100 kapselin läpipainopakkaus (PVC/PVDC-muovikelmu, alumiinifolio).

25 mg: 30 ja 100 kapselin läpipainopakkaus (PVC/PVDC-muovikelmu, alumiinifolio).

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Teva B.V.

Swensweg 5

2031GA Haarlem

Alankomaat

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

10 mg: 10116

25 mg: 10117

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 7.12.1989
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 12.4.2006

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

20.12.2023

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Neotigason 10 mg hårda kapslar
Neotigason 25 mg hårda kapslar

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje kapsel på Neotigason 10 mg innehåller 10 mg acitretin.
Varje kapsel på Neotigason 25 mg innehåller 25 mg acitretin.

Hjälpämne med känd effekt

Glukos.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Kapsel, hård.

Neotigason 10 mg hård kapsel: Vit stomme och brun kapselhätta. Kapselstyrkan ”10” tryckt på stommen.
Kapselstorlek nr 4.

Neotigason 25 mg hård kapsel: Gul stomme och brun kapselhätta. Kapselstyrkan ”25” tryckt på stommen.
Kapselstorlek nr 1.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Svåra keratiniseringsrubbningsar som:

- utbredd psoriasis, särskilt av erythrodermisk och lokal eller generaliserat pustulös typ
- *hyperkeratosis palmoplantaris*
- *pustulosis palmoplantaris*
- kongenital iktyos
- Darriers sjukdom
- *lichen planus* på hud och slemhinnor
- *pityriasis rubra pilaris*
- andra svåra dys- och hyperkeratoser.

Villkor: Endast på ordination av specialist i gynekologi och obstetrik eller hudsjukdomar.

4.2 Dosering och administreringsätt

Acitretin kan endast förskrivas av läkare med erfarenhet av systemiska retinoider. Läkaren ska vara bekant med risken för teratogenicitet i samband med användande av acitretin. Se avsnitt 4.6.

Dosering

Eftersom upptaget av acitretin och läkemedlets metabolismhastighet varierar mellan de patienter som behandlas med Neotigason, ska dosen anpassas individuellt. Följande anvisningar fungerar dock som allmänna riktlinjer:

Vuxna

Behandlingen startas med 10 mg dagligen. Därefter ökas dosen med 5-10 mg varannan vecka. Om patienten upplever icke-tolererbara biverkningar minskas dosen till föregående dosnivå. Då rätt dosnivå är funnen ska behandlingsresultatet utvärderas efter 3 månader. Maximal dygnsdos är 75 mg.

Behandlingen kan avslutas då psoriasispatientens symtom lindrats tillräckligt, och eventuella återfall behandlas enligt ovan. En underhållsbehandling behövs i allmänhet hos patienter med keratiniseringsrubbningsar. Underhållsdosen ska då hållas så låg som möjligt, t.o.m. under 20 mg per dag. Dagsdosen bör ej överstiga 50 mg.

Pediatrisk population

Förväntad terapeutisk nytta ska övervägas noggrant mot behandlingens risker och den möjliga förekomsten av allvarliga biverkningar i samband med långtidsbehandling observeras. Neotigason ska användas endast i fall där resultaten av alla andra behandlingsalternativ konstaterats vara otillfredsställande. Dosen ska anpassas enligt kroppsvikt. En daglig dos på ca 0,5 mg/kg kroppsvikt kan användas som riktlinje. Doser på upp till högst 1 mg/kg kroppsvikt kan i vissa fall vara nödvändigt under en kort period. En maxdos på 35 mg per dag bör dock aldrig överskridas. Underhållsdosen bör hållas så låg som möjligt, och möjliga biverkningar förknippade med en långtidsbehandling ska observeras.

Kombinationsbehandling

Om Neotigason används i kombination med annan behandling, kan en dosreducering av Neotigason möjligen bli aktuell beroende på patientens individuella terapivar.

Vanliga lokala behandlingar kan alltsomoftast fortsättas under behandlingen med Neotigason, eftersom dessa i allmänhet inte inverkar på behandlingen med Neotigason.

Neotigason kan användas i kombination med UVB-behandling.

Kombinationsbehandling med acitretin och biologiska läkemedel (till exempel etanercept) kan övervägas, men den kliniska erfarenheten av sådana kombinationsbehandlingar är begränsad.

Administreringssätt

Oral användning.

Rekommenderad administrering en gång dagligen i samband med måltid eller tillsammans med mjölk.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen, andra retinoider eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Neotigason är kraftigt teratogent och får absolut inte användas av kvinnor som är gravida. Detsamma gäller för fertila kvinnor om inte säker antikonception används i 4 veckor före, samt under och i 3 år efter behandling (se avsnitt 4.4 och 4.6).

Neotigason är kontraindicerat i samband med amning.

Neotigason är dessutom kontraindicerat hos patienter med gravt nedsatt lever- eller njurfunktion samt hos patienter med kroniskt onormalt förhöjda plasmalipidvärden.

Eftersom både Neotigason och tetracykliner kan orsaka benign intrakraniell hypertension, är kombinerad användning av dessa kontraindicerat (se avsnitt 4.5).

En ökad risk för hepatit har rapporterats som ett resultat av kombinerad användning av metotrexat och etretinat, vilket gör att också kombinationen av Neotigason och metotrexat är kontraindicerat (se avsnitt 4.5).

Samtidig administrering av A-vitamin eller andra retinoider är kontraindicerat på grund av risken för hypervitaminos A (se avsnitt 4.5).

4.4 Varningar och försiktighet

Teratogena effekter

Neotigason är en potent human teratogen som inducerar en mycket hög frekvens av svåra och livshotande missbildningar.

Neotigason är absolut kontraindicerat för:

- Gravida kvinnor
- Fertila kvinnor, om inte alla villkor i det graviditetsförebyggande programmet uppfylls.

Graviditetsförebyggande program

Detta läke medel är TERATOGENT

Acitretin är kontraindicerat för fertila kvinnor, såvida de inte uppfyller samtliga villkor i nedanstående "Graviditetsförebyggande program":

- Kvinnan har någon allvarlig keratiniseringsrubbnings som inte reagerar på normal standardbehandling (se avsnitt 4.1).
- Möjligheten att bli gravid måste bedömas för alla kvinnliga patienter.
- Kvinnan förstår den teratogena risken.
- Hon är införstådd med behovet av strikt uppföljning varje månad.
- Hon förstår och accepterar behovet av effektiva preventivmedel, utan uppehåll; med start 1 månad före behandlingen, och fortsättande under hela behandlingsperioden samt i ytterligare 3 år efter behandlingens slut. Åtminstone en mycket effektiv preventivmetod (d.v.s. i en användarberoende form) eller två kompletterande användarberoende preventivmedetoder ska användas.
- De individuella omständigheterna ska utvärderas i varje enskilt fall när preventivmetod ska väljas. Det är viktigt att involvera patienten i diskussionen för att säkerställa hennes engagemang och följsamhet med de valda åtgärderna.
- Även om kvinnan skulle ha amenorré måste hon följa samtliga råd om effektiva preventivmedel.
- Hon är informerad om och förstår de möjliga konsekvenserna av en graviditet och vikten av att snabbt kontakta läkare om det finns en risk för graviditet eller om hon skulle kunna vara gravid.
- Hon är införstådd med och accepterar behovet av att genomgå regelbundna graviditetstester, före behandling, helst en gång i månaden under behandling och periodvis i intervaller på 1-3 månader under en period av 3 år efter avslutad behandling (se avsnitt 4.6 och 5.2).

- Hon har bekräftat att hon är införstådd med de risker och nödvändiga försiktighetsåtgärder som associeras med användningen av acitretin.

Dessa villkor gäller även kvinnor som i nuläget inte är sexuellt aktiva, såvida inte förskrivaren anser att det finns tungt vägande skäl som indikerar att det inte finns någon risk för graviditet.

Förskrivaren måste säkerställa följande:

- Att patienten uppfyller ovanstående villkor för att förhindra graviditet, däribland bekräftelse på att hon har förstått ovanstående på ett tillfredställande sätt.
- Att patienten har godkänt ovanstående villkor.
- Att patienten förstår att hon måste använda någon mycket säker preventivmetod på ett konsekvent och korrekt sätt (d.v.s. en användarberoende form), eller två komplementära användarberoende former av preventivmetoder, under minst 1 månad före behandlingen, fortgående under hela behandlingsperioden och i minst 3 år efter avslutande av behandlingen.
- Att ett negativt resultat från ett graviditetstest erhållits före behandlingen inleds, under behandlingstiden och periodvis i intervaller på 1-3 månader under en period på 3 år efter avslutad behandling. Datum och resultat för graviditetstesterna ska dokumenteras.

Om en kvinna som behandlas med acitretin blir gravid måste behandlingen avbrytas och patienten remitteras till en läkare som är specialiserad på (eller har erfarenhet av) teratologi för utvärdering och rådgivning.

Skulle graviditet inträffa efter avslutad behandling finns det fortfarande en risk för svår och allvarlig missbildning hos fostret. Denna risk kvarstår tills produkten helt har eliminerats, vilket är inom tre år efter avslutad behandling.

Preventivmetoder

Kvinnliga patienter måste förse med omfattande information om att förhindra graviditet och bör remitteras till preventivrådgivning om de inte använder någon effektiv preventivmetod i nuläget. Om den förskrivande läkaren inte har möjlighet att tillhandahålla sådan information ska patienten hänvisas till relevant sjukvårdspersonal.

Minimikravet är att fertila kvinnliga patienter måste använda minst en effektiv preventivmetod (d.v.s. en användarberoende form) eller två komplementära användarberoende metoder. Preventivmetoden ska användas under minst 1 månad före behandlingen inleds och sedan fortsatt användas under hela behandlingsperioden samt i minst 3 år efter avslutad behandling, även hos patienter med amenorré.

Vid val av preventivmetod ska de individuella omständigheterna i varje enskilt fall utvärderas. Det är viktigt att involvera patienten i diskussionen för att säkerställa hennes engagemang och följsamhet med de valda åtgärderna.

Graviditetstest

Det är rekommenderat att medicinskt övervakade graviditetstester med en sensitivitet på minst 25 mIU/ml utförts i enlighet med lokal praxis, enligt följande.

Innan behandlingen påbörjas

Minst 1 månad efter att patienten har börjat använda den valda preventivmetoden och kort före den första förskrivningen av läkemedlet (företrädesvis några dagar) ska patienten genomgå ett medicinskt övervakat graviditetstest. Detta test ska säkerställa att patienten inte är gravid när hon börjar behandlingen med acitretin.

Uppföljningsbesök

Uppföljningsbesök bör bokas regelbundet, helst en gång i månaden. Behovet av upprepade medicinskt övervakade graviditetstester varje månad ska avgöras enligt lokal praxis med hänsyn till patientens sexuella aktivitet och den senaste tidens menstruationsanamnes (onormal menstruation, utebliven menstruation eller

amenorrhé) och preventivmetod. Då uppföljande graviditetstest behövs, ska dessa göras samma dag som förskrivningsbesöket eller högst 3 dagar före besöket hos förskrivaren.

Behandlingens slut

Kvinnor ska genomgå ett graviditetstest regelbundet med 1-3 månaders intervall under en period av 3 år efter avslutad behandling.

Förskrivnings- och expedieringsbegränsningar

Förskrivning av Neotigason till fertila kvinnor bör begränsas till 30 dagars behandling åt gången för att möjliggöra regelbunden uppföljning, inklusive graviditetstester. Helst ska graviditetstest, utskrift av recept och expediering av Neotigason ske samma dag.

Denna månadsvisa uppföljning gör det möjligt att säkerställa att regelbundna graviditetstester och övervakning genomförs och att patienten inte är gravid innan hon fortsätter med läkemedlet.

Manliga patienter

Tillgängliga data tyder på att den nivå av exponering som modern utsätts för via sperma från patienter som får Neotigason inte är tillräckligt hög för att associeras med de teratogena effekterna av Neotigason. Manliga patienter ska påminnas om att de inte får dela med sig av läkemedlet till någon annan, särskilt inte till kvinnor.

Ytterligare försiktighetsåtgärder

Patienterna ska instrueras att aldrig under några omständigheter ge detta läkemedel till någon annan, och att återlämna eventuella oanvända kapslar till apoteket när behandlingen är avslutad.

Patienter ska inte lämna blod under behandlingen och inom 3 år efter utsättning av acitretin på grund av den möjliga risken för fosterskador hos en gravid kvinna som får en blodtransfusion.

Utbildningsmaterial

För att hjälpa förskrivare, apotekspersonal och patienter att undvika fostrexponering för acitretin ska innehavaren av godkännande för försäljning tillhandahålla utbildningsmaterial för att förstärka varningarna angående teratogeniciteten hos acitretin, för att betona vikten av preventivmedel innan behandlingen inleds och för att ge vägledning om behovet av graviditetstester.

Läkaren ska förse samtliga patienter, både manliga och kvinnliga, med fullständig patientinformation om den teratogena risken och de stränga åtgärderna för att förhindra graviditet som specificeras i avsnittet ”Graviditetsförebyggande program”.

Psykiska störningar

Depression, försämring av befintlig depression, ångest och humörsvängningar har rapporterats hos patienter som behandlats med systemiska retinoider. Särskild försiktighet ska iakttas för patienter med depression i anamnesen. Patienter ska övervakas beträffande på tecken på depression och remitteras till lämplig behandling om nödvändigt. Medvetenhet hos familj och vänner kan vara till hjälp för att upptäcka en försämring av patientens psykiska hälsa.

Alkohol

Kliniska studier har visat att etretinat kan bildas efter samtidigt intag av acitretin och alkohol. Etretinat är mycket teratogent och har en längre halveringstid i eliminationsfasen (cirka 120 dagar) än acitretin.

Kvinnor i fertil ålder ska inte konsumera alkohol (i drycker, livsmedel eller läkemedel) under behandling med acitretin och under 2 månader efter avslutad acitretinbehandling.

Lever

Leverfunktion bör kontrolleras innan behandling med acitretin; var eller varannan vecka under de första 2 månaderna efter insättning, och därefter var tredje månad under behandlingen. Om onormala resultat erhålls bör kontroller varje vecka inledas. Om leverfunktionen inte återvänder till det normala eller förvärras ytterligare, måste behandlingen med Neotigason sättas ut. I sådana fall är det lämpligt att fortsätta att övervaka leverfunktionen under minst 3 månader (se avsnitt 4.8).

Fettämnesomsättningen

Kolesterol och triglycerider i serum (fastevärden) måste kontrolleras innan behandling påbörjas, en månad efter påbörjad behandling och därefter var tredje månad under behandling. Behandling med acitretin ska sättas ut vid okontrollerad hypertriglyceridemi eller om symtom på pankreatit uppkommer.

Synförmåga

Då försämrat mörkerseende har rapporterats vid acitretinbehandling ska patienterna informeras om denna möjliga biverkning och uppmanas att vara försiktiga vid bilkörning i mörker. Synrubbingar ska följas upp noggrant (se avsnitt 4.8).

Benign intrakraniell hypertension

Det har förekommit sällsynta rapporter om benign intrakraniell hypertension. Behandlingen med Neotigason ska omedelbart avbrytas hos patienter som uppvisar svår huvudvärk, illamående, kräkningar och synrubbingar, och dessa patienter ska hänvisas för neurologisk utvärdering och vård (se avsnitt 4.8).

Benbyggnad

Hos vuxna, särskilt äldre, som får långvarig behandling med Neotigason, bör lämpliga undersökningar regelbundet utföras med tanke på eventuella benbildningsmissbildningar (se avsnitt 4.8). Om sådana störningar uppstår, bör fortsatt behandling diskuteras med patienten på basis av en noggrann individuell risk/nyttoanalys.

Det har förekommit enstaka rapporter gällande benförändringar hos barn, inklusive prematur epifysslutning, skeletal hyperostos och förkalkningar utanför benstommen efter långvarig behandling med etretinat. Liknande effekter kan därför förväntas även med acitretin. Därför måste tillväxtparametrar och benutveckling hos barn övervakas noga.

Det bör betonas att det för närvarande är omöjligt att känna till alla eventuellt möjliga konsekvenser av en livslång tillförsel av Neotigason.

Ljuskänslighet

Effekterna av UV-ljus förstärks vid retinoidterapi, varför patienter bör undvika överdriven exponering för solljus och oövervakad användning av solarium. Vid behov bör en solskyddsprodukt med hög skyddsfaktor på minst SPF 15 användas.

Riskpatienter

Riskpatienter (med diabetes, alkoholism, fetma, kardiovaskulära riskfaktorer eller störd lipidmetabolism) som genomgår behandling med acitretin ska genomgå tätare kontroller av lipid- och/eller sockervärden i blodet samt andra indikatorer för kardiovaskulär risk (t.ex. blodtryck).

Hos diabetiker kan retinoider antingen förbättra eller försämra glukostoleransen. Blodsockerhalten måste därför kontrolleras oftare än vanligt i början av behandlingen.

För alla högriskpatienter där kardiovaskulära riskindikatorer inte återvänder till det normala eller förvärras ytterligare, bör minskning eller utsättande av acitretin övervägas.

Mycket sällsynta fall av kapillärläckagesyndrom/retinoinsyrasyndrom har rapporterats efter marknadsföring runt om i världen.

Mycket sällsynta fall av exfoliativ dermatit har rapporterats efter marknadsföring runt om i världen.

Hjälpämnen

Glukos

Detta läkemedel innehåller glukos. Patienter med följande sällsynta tillstånd bör inte ta detta läkemedel: glukos-galaktosmalabsorption.

Natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per kapsel, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Samtidig administrering av metotrexat, tetracykliner eller vitamin A och andra retinoider med acitretin är kontraindicerat, se avsnitt 4.3.

Produkter som endast innehåller en låg dos progesteron (minipiller) kan vara ett otillräckligt preventivmedel under behandling med Neotigason, se avsnitt 4.4. Interaktioner med kombinerade östrogen-/progesteronpiller har inte iakttagits.

I en studie med friska frivilliga, ledde ett samtidigt intag av en engångsdos acitretin tillsammans med etanol till uppkomsten av etretinat som är mycket teratogent. Mekanismen för denna metaboliska process har inte klarlagts, så det är därför inte klart om det finns andra möjliga interagerande ämnen.

Kvinnor i fertil ålder ska därför inte konsumera alkohol (i drycker, livsmedel eller läkemedel) under behandling med Neotigason, och inte heller under två månader efter avslutad behandling (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Om Neotigason ges samtidigt med fenytoin, är det viktigt att komma ihåg att acitretin delvis minskar fenytoins proteinbindning. Den kliniska betydelsen av denna interaktion är ännu okänd.

Ytterligare interaktioner mellan acitretin och andra läkemedel (såsom digoxin, cimetidin) har hittills inte observerats.

Utredningar kring acitretins eventuella inverkan på proteinbindningen av antikoagulantia av kumarintyp (warfarin) visade ingen interaktion.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

En graviditet utgör en absolut kontraindikation för behandling med acitretin (se avsnitt 4.3).

Neotigason är kontraindicerat för varje kvinna i fertil ålder om inte vart och ett av villkoren i det graviditetsförebyggande programmet som beskrivs i avsnitt 4.4 är uppfyllt.

Om en graviditet trots vidtagna försiktighetsåtgärder börjar under pågående behandling med Neotigason eller innan behandlingen inletts, innebär detta en stor risk för allvarliga missbildningar hos fostret (t.ex. avvikelser i skalle och ansikte, hjärt- och kärmissbildningar, avvikelser i det centrala nervsystemet samt i benstomme och brässen) och en ökad risk för missfall. Detta gäller i alla lägen, även då Neotigason använts i små doser eller endast under en kort tid av graviditeten. Alla foster som exponerats för läkemedlet löper potentiell risk för missbildningar. Risken är störst under behandlingen och i 2 månaders tid efter avslutad behandling. Risken minskar sedan från 2 månader fram till 3 år efter behandlingsstopp (särskilt hos kvinnor som inte använt alkohol), men risken kan inte uteslutas p.g.a. den möjliga uppkomsten av etretinat.

Kvinnor i fertil ålder får inte använda alkohol (i dryck, mat eller läkemedel) medan de behandlas med Neotigason. Alkohol ska dessutom undvikas i två månaders tid efter avslutad behandling med Neotigason (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Amning

Neotigason är kontraindicerat i samband med amning (se avsnitt 4.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Försämrat mörkerseende har rapporterats vid acitretinbehandling (se avsnitt 4.8). Patienter ska informeras om denna möjliga bieffekt och uppmanas att vara försiktiga vid bilkörning i mörker.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Biverkningar ses hos de flesta patienter som får Neotigason, men oftast försvinner dessa när dosen minskas eller när läkemedlet sätts ut. En försämring av psoriasis-symtomen ses ibland i början av behandlingsperioden.

De vanligaste biverkningarna som observerats är symtom på hypervitaminos A, såsom torra läppar, vilket kan lindras genom användande av en fet salva.

En förteckning över biverkningar som rapporterats i kliniska prövningar eller efter marknadsintroduktion presenteras nedan efter organsystem och frekvens. Frekvenserna definieras enligt följande:

Mycket vanliga ($\geq 1/10$)

Vanliga ($\geq 1/100, < 1/10$)

Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000, < 1/100$)

Sällsynta ($\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$)

Mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$)

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

Infektioner och infestationer	
Ingen känd frekvens	Vulvovaginit på grund av <i>Candida albicans</i>
Immunsystemet	
Ingen känd frekvens	Överkänslighetsreaktion av typ I
Centrala och perifera nervsystemet	
Vanliga	Huvudvärk
Mindre vanliga	Yrsel
Sällsynta	Perifer neuropati
Mycket sällsynta	Godartad intrakraniell hypertension (se avsnitt 4.4)
Ögon	
Mycket vanliga	Torrhet och inflammation i slemhinnorna (t.ex. konjunktivit, xerofthalmi), vilket kan leda till intolerans mot kontaktlinser
Mindre vanliga	Dimsyn

Mycket sällsynta	Nattblindhet (se avsnitt 4.4), ulcerös keratit
Öron och balansorgan	
Ingen känd frekvens	Nedsatt hörsel, tinnitus
Blodkärl	
Ingen känd frekvens	Rodnad, kapillärläckagesyndrom/retinoidsyrasyndrom
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	
Mycket vanliga	Torrhet och inflammation i slemhinnorna (t.ex. epistaxis och rinit)
Ingen känd frekvens	Dysfoni
Magtarmkanalen	
Mycket vanliga	Muntorrhet, törst
Vanliga	Stomatit, mag-tarmbesvär (t.ex. buksmärta, diarré, illamående, kräkningar)
Mindre vanliga	Gingivit
Ingen känd frekvens	Dysgeusi, rektal blödning
Lever och gallvägar	
Mindre vanliga	Hepatit
Mycket sällsynta	Gulsot
Hud och subkutan vävnad	
Mycket vanliga	Keilit, klåda, håravfall, hudexfoliation (över hela kroppen, särskilt på handflator och fotsulor)
Vanliga	Skör hud, klibbig hud, dermatit, avvikande hårstruktur, sköra naglar, paronyki, erytem
Mindre vanliga	Hudsprickor, bullös dermatit, ljuskänslighetsreaktion
Ingen känd frekvens	Pyogeniskt granulom, förlust av ögonfransar eller -bryn, angioödem, urtikaria, förtunnad hud, exfoliativ dermatit
Muskuloskeletala systemet och bindväv	
Vanliga	Artralgi, myalgi
Mycket sällsynta	Skelettsmärta, exostosis (progression av befintlig spinal hyperostosis, uppkomst av nya hyperostotiska lesioner och extraskeletala förkalkningar kan förekomma vid långvarig systemisk behandling med retinoider) (se avsnitt 4.4)
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	
Vanliga	Perifert ödem

Undersökningar Mycket vanliga	<p>Onormalt leverfunktionstest (övergående, vanligtvis reversibla förhöjning av transaminaser och alkaliska fosfataser) (se avsnitt 4.4)</p> <p>Onormala lipidnivåer (förhöjda triglycerid- och kolesterolvärden i serum har konstaterats med höga acitretindoser, särskilt hos riskpatienter och i samband med långtidsbehandling) (se avsnitt 4.4); en risk för aterogenes kan inte uteslutas om tidigare nämnda biverkningar inte korrigeras till normalvärden).</p>
---	---

Pediatrik population

Det har förekommit enstaka rapporter gällande benförändringar hos barn, inklusive prematur epifysslutning, skeletthyperostos och förkalkningar utanför benstommen, speciellt efter långvarig behandling med etretinat. Effekter som dessa kan förväntas även med acitretin. Hos barn måste tillväxtparametrar och benutveckling följas noggrant.

Andra särskilda patientgrupper

Diabetiker:

Retinoider kan antingen förbättra eller försämra glukostoleransen (se avsnitt 4.4).

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:

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 Fimea

Webbplats: www.fimea.fi

4.9 Överdoser

I händelse av akut överdosering måste acitretin sättas ut omgående. Symtom på överdosering är identiska med akut hypervitaminos A, d.v.s. huvudvärk, yrsel, illamående eller kräkningar, dåsigheit, irritabilitet och klåda. Särskild behandling är onödig på grund av låg akut toxicitet hos preparatet.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Medel för psoriasis vid systemiskt bruk.

ATC-kod: D05BB02

Den aktiva substansen i Neotigason, d.v.s. acitretin, är en syntetisk, aromatisk analog till retinoidsyra.

I prekliniska toleransstudier med acitretin har inga betydande mutagena eller karcinogena effekter konstaterats.

Det föreligger inte heller några bevis för direkt levertoxicitet hos acitretin. Redan små doser har konstaterats vara teratogena hos djur.

Kliniska studier har visat en normaliserande inverkan på cellproliferation, celldifferentiering och keratiniseringsprocess i huden hos patienter med svår psoriasis och keratiniseringsrubbing. Biverkningarna har i allmänhet varit tolerabla. Effekten av acitretin är helt och hållet symtomatisk. Verkningsmekanismen är ej ännu känd.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Maximal plasmakoncentration av acitretin uppnås 1 till 4 timmar efter oral administrering. Biotillgängligheten av oralt acitretin är som störst då läkemedlet tas i samband med måltid. Den absoluta biotillgängligheten efter en engångsdos är ca 60 %, men den interindividuella variationen kan vara betydande (36–95 %).

Distribution

Acitretin är ett kraftigt lipofilt ämne som snabbt penetrerar in i vävnaderna. Bindningen till plasmaproteinerna överskrider 99 %. Hos djur tar sig acitretin genom placenta i en grad som räcker till för att orsaka fosterskador. På grund av de lipofila egenskaperna kan acitretin även antas utsöndras i bröstmjolk i betydande mängder.

Metabolism

Acitretin metaboliseras via isomerisation till 13-*cis*-isomeren av acitretin, och metaboliseras sedan vidare via glukuronidation och spjälkning av sidokedjorna.

Elimination

Halveringstiden i eliminationsfasen vid upprepad dosering hos patienter i åldern 21–70 år var ca 50 timmar. *Cis*-acitretin är huvudmetaboliten i plasma, och dess halveringstid är 60 timmar. *Cis*-acitretin är även teratogent. Då den längsta konstaterade halveringstiden i eliminationsfasen för acitretin var 96 timmar och för *cis*-acitretin 157 timmar, kan man uppskatta att över 99 % av acitretindosen eliminerats inom cirka en månad efter behandlingsstopp efter långvarig behandling. I denna utvärdering har man antagit att kinetiken är linjär. Efter avslutad acitretinbehandling har acitretin- och *cis*-acitretinhalterna i plasma konstaterats sjunka under halten 6 ng/ml inom 22–37 dagar efter behandlingsstopp. Acitretin utsöndras endast i form av metaboliter. En ungefär lika stor andel av dosen utsöndras via njurarna och gallan.

OBS!

Kliniska studier har visat att ett samtidigt intag av Neotigason och alkohol leder till uppkomst av etretinat. Eftersom etretinat är kraftigt teratogent och har en längre halveringstid i eliminationsfasen (i medeltal 120 dagar) än acitretin, ska antikonception försäkras i 3 års tid efter avslutad behandling.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Ingen information.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Kapselinnehåll:

Mikrokristallin cellulosa, gelatin, flytande spraytorkad glukos, natriumaskorbat.

Kapselskal:

Svart, gul och röd järnoxid (E 172), titandioxid (E 171), gelatin.

Märkningsbläck:

Shellack, propylenglykol, ammoniumhydroxid, svart järnoxid (E 172).

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25°C.

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

10 mg: Blister (tryckförpackningar) med 30 och 100 kapslar (PVC/PVDC-plastfilm, aluminiumfolie).

25 mg: Blister (tryckförpackningar) med 30 och 100 kapslar (PVC/PVDC-plastfilm, aluminiumfolie).

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Teva B.V.

Swensweg 5

2031GA Haarlem

Nederländerna

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

10 mg: 10116

25 mg: 10117

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 7.12.1989

Datum för den senaste förnyelsen: 12.4.2006

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

20.12.2023