

## SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

### 1. HEITI LYFS

Neotigason 10 mg og 25 mg hylki, hörð.

### 2. VIRK INNIHALDSEFNI OG STYRKLEIKAR

Hvert hylki inniheldur Acitretín 10 mg eða 25 mg.

Hjálparefni: glúkósi 410 mg.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

### 3. LYFJAFORM

Hörð hylki.

10 mg: ógegnsæ, hvít/brún, hörð hylki. Hylkin eru merkt „10“ og „actavis“.

25 mg: ógegnsæ, gul/brún, hörð hylki. Hylkin eru merkt „25“ og „actavis“.

### 4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

#### 4.1 Ábendingar

Psoriasis á mjög háu stigi. Alvarleg tilfelli af Darier sjúkdómi hjá fullorðnum, Pitriasis Rubra Pilaris, vissar tegundir af ichthyosis svo og við pustulosis palmoplantaris, hyperkeratosis og lichen planus.

#### 4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Fullorðnir: Einstaklingsbundið, vanalega 25-50 mg daglega skipt í 1-3 skammta. Hylkin á að taka með máltíðum eða með mjólk.

Venjulega á að hætta meðferð hjá psoriasisjúklingum þegar viðunandi árangur hefur náðst.

Bakslag er meðhöndlað eins og að framan greinir.

Það má nota acitretín samtímis öðrum hefðbundnum meðferðarformum eins og t.d. barksterum, ditranóli, PUVA og UVB. Þegar um samsetta meðferð er að ræða, á að minnka bæði einstaka skammta og heildarskammta beggja meðferðanna.

#### 4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna.

Meðganga og brjóstgjöf. Skert lifrarstarfsemi. Skert nýrnastarfsemi. Fitudreyri. A-vítamíneitrun (Hypervitaminosis-A).

Neotigason má ekki nota samhliða tetracyklínnum, metótrexati og/eða A-vítamíni og öðrum retínóíðum.

Sjúklingar á meðferð með acitretíni mega ekki gefa blóð meðan á meðferð stendur og í a.m.k. 1 ár eftir að meðferð lýkur og konur á barneignaraldri mega ekki fá blóð úr sjúklingum á meðferð með Neotigason.

#### 4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Allar upplýsingar um lyfið eiga að greina frá hættu á fósturskaða þegar lyfið er notað á meðgöngu. Áður en meðferð er hafin skal útiloka þungun með öruggum hætti (þ.m.t. kvenskoðun). Það á að nota örugga getnaðarvörn, t.d. getnaðarvarnartöflur (ekki þó mínípillur), a.m.k. einum tíðahring áður en

meðferð er hafin, allan tímann meðan á meðferð stendur og í minnst 2 ár eftir að meðferð lýkur, sjá kafla 4.5 Milliverkanir varðandi „mínípillur“. Verði þungun þrátt fyrir þessar varúðarráðstafanir er ráðlagt að framkvæma fóstureyðingu.

Lifransím, kreatínín, kólesteról og þríglýseríða í sermi á að mæla áður en meðferð er hafin, á 1-2 vikna fresti fyrstu 2 mánuðina eftir að meðferð hefst og síðan á 3ja mánaða fresti meðan á meðferð stendur. Ef fram koma óeðlileg gildi, á að taka sýni í hverri viku. Ef lifrarstarfsemin kemst ekki í eðlilegt horf eða ef hún skerðist, á að stöðva meðferð með Neotigason. Í þeim tilvikum er ráðlegt að halda eftirliti með lifrarstarfsemi áfram í 3 mánuði hið minnsta.

Fylgjast á með kólesteróli og þríglýseríðum í sermi hjá sjúklingum í áhættuhóp (sjúklingum með trufluð fituefnaskipti, sykursýki, offitu, áfengissýki) og ef meðferð er langvarandi.

Hjá sykursýkissjúklingum getur glúkósaþol annaðhvort versnað eða batnað. Því á að rannsaka blóðsykursstig oftar í upphafi meðferðar.

Lyfið inniheldur glúkósa. Sjúklingar með glúkósa-galaktósa vanfrásog, sem er sjaldgæft, skulu ekki taka lyfið.

Konur á barneignaraldri mega ekki drekka áfengi meðan á meðferð með Neotigason stendur vegna þess að það hefur sýnt sig klínískt að etretínat getur myndast þegar acitretín er notað samtímis áfengi. Hvernig þetta umbrot gerist er ekki þekkt, því er ekki vitað hvort milliverkanir verða við önnur efni. Það á að halda sig frá áfengi í 2 mánuði eftir að meðferð með acitretíni er hætt.

Hjá fullorðnum á langtímameðferð með Neotigason á reglulega að gera viðeigandi rannsóknir á hugsanlegum breytingum á beinmassa (sjá kafla 4.8 Aukaverkanir). Komi þær fram skal ræða frekari meðferð við sjúklinginn á grundvelli ítarlegrar greiningar á áhættu og ávinningi.

Lögð er á það áhersla að sem stendur er ekki vitað um allar afleiðingar ævilangrar meðferðar.

Fram hefur komið afturkræf lenging á aðlögunartíma í myrkri.

#### **4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir**

Hvað varðar milliverkanir milli Neotigason og A-vítamíns, annarra retínóíða, metótrexats og tetracyklína er vísað til kafla 4.3 Frábendingar hér að framan.

Samhliða taka Neotigason og fenýtóíns hefur í för með sér nokkra skerðingu á próteinbindingu hins síðarnefnda.

Mínípillur: Getnaðarvörn lágskammta prógesterónlyfja getur minnkað vegna milliverkunar við acitretín. Þess vegna á ekki að nota lágskammta prógesterónlyf eða „mínípillur“.

#### **4.6 Meðganga og brjóstagjöf**

##### **Meðganga:**

Acitretín er vansköpunarvaldur í dýrum. Þungaðar konur eða þær sem ráðgera þungun mega ekki nota lyfið.

Meðferð kvenna á barneignaraldri má þá aðeins eiga sér stað að þess hafi áður verið gætt:

- að konan sé ekki þunguð
- að notuð sé örugg getnaðarvörn sem haldið er áfram í a.m.k. 2 ár eftir að meðferð hefur verið hætt
- að ráðlagt sé að gera þungunarpróf 1 sinni í mánuði og
- að konan sé upplýst um að fóstureyðing sé ráðleg, verði hún þunguð meðan á meðferð stendur eða eftir hana. Séu getnaðarvarnartöflur valdar sem örugg getnaðarvörn, á ekki að hefja meðferð með acitretíni fyrir en á 2. tíðahring á getnaðarvarnartöflum (varðandi mínípillur er vísað til kafla 4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun og kafla 4.5 Milliverkanir).

## **Brjóstagjöf:**

Reynsla er ekki fyrir hendi. Má ekki nota. Hætta á brjóstagjöf ef meðferð með acitretíni er nauðsynleg.

Sjá jafnframt kafla 5.2 og 5.3.

## **4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla**

Á ekki við.

## **4.8 Aukaverkanir**

Aukaverkanir eru algengar. Venjulega eru þær háðar skömmtum og ganga til baka. Stundum versna psóríasiseinkenni í byrjun meðferðar.

Algengustu aukaverkanirnar eru einkenni um A-vítamíneitrun.

Þurrar slímhúðir í nefi og munni (flagnandi, sprungnar varir, varaþroti, tannholdsbólga, munnbólga, truflað bragðskyn, húðbólga í andliti, kláði, blóðnasir, þorsti og nefslímubólga). Þurrar slímhúðir í augum (tárubólga, glærubólga, augnþurrkur, sár á hornhimnu) sem geta haft í för með sér óþol fyrir augnlinsum. Vart hefur orðið við aukna tíðni skapa- og leggangabólgu af völdum *Candida albicans* þegar Neotigason er notað.

Á svæðum sem eru ekki undirlögð af sjúkdómi getur húðin þynnst og flögnun getur orðið alls staðar á líkamanum, einkum í lófum og á iljum. Oft hefur verið tilkynnt um feita húð, húðbólgu, hörundsroða og kláða.

Aukið hárlós og hugsanlega skalli sem gengur til baka. Oft má sjá stökkanegglur og naglgerðisbólgu. Tilkynnt hefur verið um blöðruútbrot og óeðlilegt háralag. Örsjaldan kemur það fyrir að sjúklingar fái ljósnæmisviðbrögð.

Þessar aukaverkanir ganga yfirleitt til baka eftir að meðferð með Neotigason er hætt.

Stöku sinnum hefur verið tilkynnt um höfuðverk þótt háþrýstingur innan höfuðkúpu (falskt heilaæxli, pseudotumor cerebri) sé mjög sjaldgæfur. Hætta á tafarlaust að nota Neotigason hjá sjúklingum með alvarlegan höfuðverk, ógleði, uppköst og sjóntruflanir og vísa þeim í taugafræðilega greiningu og meðferð. Stöku sinnum hefur komið fram þokusýn og náttblinda.

Einnig hefur stöku sinnum verið tilkynnt um vöðva-, lið- og beinverki. Viðhaldsmeðferð getur valdið því að beinaki í mænu (spinal hyperostosis) sem fyrir er versnar, nýjar beinaskemmdir og kalkanir utan beinagrindar koma fram, en slíkt má einnig sjá við langvarandi, almenna meðferð með retínóíðum.

Hjá einum sjúklingi varð beinaki í mænu og kölkun á mænuböndum til þess að mænutaugar klemmdust eftir margra ára meðferð með Tigason.

Stundum hefur verið tilkynnt um útlímabjúg og roða. Einstaka sinnum hefur orðið vart við truflanir í meltingarfærum, lifrabólgu og gulu. Vart hefur orðið við tímabundna hækkun á transamínösum og alkalískum fosfótösum sem venjulega gengur til baka.

Óeðlileg blóðfituhækkun. Við meðferð með stórum skömmtum af Neotigason hefur orðið vart við hækkun á þríglyseríðum og kólesteróli í sermi sem gengur til baka, einkum hjá sjúklingum í áhættuhóp (sjúklingum með truflanir á fituefnaskiptum, sykursýki, offitu, áfengissýki). Ekki er hægt að útiloka að æðakölkun komi fram ef slíkt ástand er viðvarandi.

Vansköpun fóstra.

## **4.9 Ofskömmun**

Einkenni um ofskömmun líkjast einkennum bráðrar A-vítamíneitrunar.

## 5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

### 5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Psoriasislyf til inntöku, retínóíðar. ATC flokkur: D 05 BB 02

Acitretín sem er virka efnið í Neotigason er samtengd, arómatísk hliðstæða við retínsýru. Í klínískum rannsóknum hefur verið sýnt fram á að við psoriasis og sjúkdóma í hornlagi olli acitretín því að fjölgun húðþekjufrumna, sundurgreining þeirra og hornlagsmyndun varð eðlileg. Verkun Neotigason er algjörlega einkennabundin; enn sem komið er verkunarháttur svo til óþekktur.

### 5.2 Lyfjahlvörf

Frásog

Hámarksplasmaþéttni næst 1-4 klukkustundum eftir töku lyfsins.

Aðgengi acitretíns til inntöku er best þegar lyfið er tekið með mat. Aðgengi fyrir stakan skammt er 60%, en er mjög breytilegt frá einum sjúklingi til annars.

Dreifing

Acitretín er mjög fitusækið og kemst auðveldlega inn í vefi. Próteinbinding er yfir 99%. Í dýratilraunum fór acitretín yfir fylgjuþröskuld í magni sem nægði til að valda fósturskaða. Vegna þess hve efnið er fitusækið, má gera ráð fyrir að það fari yfir í móðurmjólk í töluverðu magni.

Umbrot

Acitretín umbrotnar við ísómeringu í 13-cís ísómeruna (cís acitretín) við glúkúróneringu og klofningu hliðarkeðju.

Útskilnaður

Í fjölskammta rannsóknum á 21-70 ára sjúklingum var sýnt fram á að helmingunartími útskilnaðar nam um 50 klukkustundum fyrir acitretín og 60 klukkustundum fyrir aðalumbrotsefnið í plasma, cís acitretín, sem einnig er vansköpunarvaldur.

Ef notast er við lengsta helmingunartíma útskilnaðar sem vart varð við hjá þessum sjúklingum, fyrir acitretín (96 klst.) og fyrir cís acitretín (123 klst.), og gengið út frá línulegum lyfjahlvörfum, er hægt að sjá fyrir að yfir 99% af lyfinu skiljist út innan 36 daga frá því að langvarandi meðferð var hætt. Auk þess féll plasmaþéttni acitretíns og cís acitretíns niður fyrir mælanleg mörk (<6 ng/ml) á 36 dögum frá því að meðferð var hætt.

Acitretín skilst algjörlega út sem umbrotsefni, nokkurn veginn jafnt um nýru og með galli.

Í rannsókn á heilbrigðum sjálfboðaliðum leiddi samhliða inntaka á einum skammti af acitretíni og etanóli til myndunar etretínats. Í nýlegum rannsóknum hefur einnig orðið vart við myndun etretínats hjá tilteknum sjúklingum sem fengið hafa Neotigason. Taka verður tillit til lyfjahlvarfa etretínats þar til búið er að skýra þetta fyrirbrigði að fullu: Helmingunartími útskilnaðar er um 120 dagar og nota verður getnaðarvarnir í 2 ár eftir að meðferð er lokið (sjá jafnframt kafla 4.6).

### 5.3 Forklínískar upplýsingar

Í forklínískum rannsóknum á acitretíni fundust engin stökkbreytingar- og krabbameinsáhrif sem máli skiptu og ekki fundust heldur merki um bein eituráhrif á lifur.

Jafnvel í litlum skömmtum reyndist acetretín vera vansköpunarvaldur í dýrum.

## 6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

### 6.1 Hjálparefni

Gelatína, glúkósi (fljóttandi), natríum askorbat, örkrystallaður sellulósi, járnnoxíð (E172) og títaníum tvíoxíð (E171).

## **6.2 Ósamrýmanleiki**

Á ekki við.

## **6.3 Geymsluþol**

3 ár

## **6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu**

Geymið ekki við hærri hitastig en 25°C.

Geymið í upprunalegum umbúðum.

## **6.5 Gerð íláts og innihald**

Þynnupakkning.

## **6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun**

Engin sérstök fyrirmæli.

## **7. MARKAÐSLEYFISHAFI**

Actavis Group PTC ehf  
Reykjavíkurvegi 76-78  
220 Hafnarfjörður  
Sími 550 3300  
actavis@actavis.is

## **8. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

Hylki 10 mg: MTnr 870227 (IS)

Hylki 25 mg: MTnr 870226 (IS)

## **9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS**

Lyfið var fyrst skráð: 1. október 1990.

Endurskráning samþykkt: 07. maí 2004

Gildistími markaðsleyfa: 07. maí 2004 – 07. maí 2009

## **10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS**

16. maí 2008