

Kære Læge.

Toctino (peroral, 10 eller 30 mg alitretinoin) er indiceret til behandling af svær kronisk håndeksem, der ikke længere responderer på behandling med potente topikale kortikosteroider.

Virningen af og sikkerheden ved Toctino er vist i to randomiserede, dobbeltblinde, placebo-kontrollerede fase 3 studier. BACH-studiet (Benefit of Alitretinoin in Chronic Hand Eczema) viste, at behandling med både 10 og 30 mg Toctino førte til en signifikant højere andel af patienter, som blev vurderet som eksemfri eller næsten eksemfri efter Physicians Global Assessment i forhold til placebo.

Læs venligst det vedlagte produktresumé (SPC) og materialet til sundhedsfagligt personale, som beskriver hvilke foranstaltninger, der skal tages før ordination af Toctino. Toctino er, som andre retinoider, teratogent. Behandling med Toctino under graviditet er kontraindiceret og særlige foranstaltninger bør tages ved behandling af kvinder i den fødedygtige alder. Det er vigtigt, at prævention benyttes så længe patienten er i Toctino behandling og i en måned herefter. Der er ingen særlige krav om prævention til mandlige patienter, som tager Toctino.

Et særligt Præventionsprogram (PP) er udfærdiget for at hjælpe deres patient med at opfylde kravene for Toctino-behandling. Overholdelse af kravene i PP er obligatoriske for kvindelige patienter.

Før ordination af Toctino skal De sørge for følgende:

- Patienten skal være informeret om og forstå de teratogene risici.
- Patienten skal modtage og underskrive den vedlagte patient samtykkeerklæring, der indeholder advarsel om risikoen for potentielle fosterskader, hvis fosteret udsættes for Toctino.
- Patienten skal forstå og være indforstået med nødvendigheden af at bruge sikker prævention.
- Der skal udføres lægekontrollerede graviditetstests før, under og 5 uger efter afsluttet behandling med Toctino
- Patienten er informeret om, at amning er forbudt under behandlingen, da Toctino kan udskilles i brystmælk.

Enhver graviditet skal anmeldes til Lægemiddelstyrelsen*) og Basilea Pharmaceuticals A/S, Blokken 15, st. tv., 3460 Birkerød på telefon 45 70 47 04 eller e-mail: nordic.medicalinfo@basilea.com.

Patienten skal henvises til en specialist i fosterskader for råd og vejledning.

Hvis De har nogen spørgsmål vedrørende Toctino eller ønsker vejledninger/brochurer, så kontakt venligst Basilea Pharmaceuticals A/S på telefon 45 70 47 04.

Med venlig hilsen

Basilea Pharmaceuticals A/S

*) Graviditeten anmeldes som en bivirkning i formularen på Lægemiddelstyrelsens netsted i menuen "Bivirkninger", vælg derefter "Meld en bivirkning" i menuen i venstre side. Alternativt kontaktes Lægemiddelstyrelsen på telefon 44 88 95 95.

Forkortet produktresumé: Toctino (alitretinoin) ATC-kode: D11AX19. Toctino 10 mg/30 mg bløde kapsler. Hver kapsel indeholder 10 mg/30 mg alitretinoin. **Indikation:** Toctino er indiceret til brug hos voksne, som har svær kronisk håndeksem, der ikke længere responderer på behandling med potente topikale kortikosteroider. Patienter, hvor eksem overvejende har hyperkeratotisk karakter, vil formentlig få en bedre effekt af behandlingen end patienter, hvor eksem overvejende har pompholyx karakter. **Dosering og indgivelsesmåde:** Toctino bør kun ordineres af hudlæger eller læger, som har erfaring med anvendelse af systemiske retinoider, samt fuld forståelse for de risici, der er forbundet med systemisk retinoid behandling og de krav, der stilles til monitorering. *Toctino til kvinder i den fødedygtige alder: Max 30 dages behandling.* Fortsat behandling kræver ny recept. Ideelt bør graviditetstest, udstedelse af recept og udlevering af Toctino finde sted samme dag. Udlevering af Toctino bør finde sted inden for max. 7 dage efter ordination. *Dosisinterval:* 10 mg - 30 mg én gang daglig med et måltid. Anbefalet startdosis: 30 mg én gang daglig. Dosisreduktion til 10 mg én gang daglig kan overvejes hos patienter, der får uacceptable bivirkninger ved højere doser. *Behandlingsforløb:* 12-24 uger afhængig af effekten. Overvej seponering af behandlingen hos patienter, der fortsat har alvorlige udbrud af eksem efter de første 12 ugers behandling. Ved tilbagefald kan patienterne have fordel af yderligere behandlingsforløb med Toctino. Toctino bør ikke ordineres, hvis patientens eksem kan kontrolleres med standardbehandling. **Børn:** Toctino anbefales ikke til brug hos patienter under 18 år. **Kontraindikationer:** Graviditet, kvinder i den fødedygtige alder, med mindre alle betingelser i graviditetsforebyggelsesprogrammet er opfyldt, ammende kvinder, overfølsomhed overfor jordnødder eller soja, leverinsufficiens, alvorlig nyreinsufficiens, ukontrolleret hyperkolesterolemia, ukontrolleret hypertriglyceridæmi, ukontrolleret hypothyroidisme, A-hypervitaminose, overfølsomhed over for alitretinoin, andre retinoider eller hjælpestoffer, samtidig tetracyclin-behandling. Anbefales ikke til patienter med arvelig fructoseintolerans. **Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen:** Toctino er som andre retinoider TERATOGENT. Den ordinerende læge skal sikre, at graviditetsforebyggelsesprogram følges. *Uddannelsesmateriale:* Basilea udleverer uddannelsesmateriale om teratogenicitet ved Toctino, rådgivning om prævention inden behandlingen påbegyndes og om behovet for graviditetstest. *Psykiatriske lidelser:* Patienter i alitretinoinbehandling bør observeres for tegn på depression og om nødvendigt henvises til passende behandling. *Virkingen af UV stråling:* forstærkes ved retinoidbehandling. *Øjenlidelser:* Behandling med alitretinoin er blevet forbundet med tørre øjne og natteblindhed. Symptomerne forsvinder normalt efter seponering. Patienter, der får synsbesvær, bør henvises til en øjenlæge. *Benign intrakraniell hypertension:* Patienter, der udvikler tegn på benign intrakraniell hypertension (hovedpine, kvalme, opkastning, synsforstyrrelser, papilødem), bør omgående afbryde alitretinoinbehandling. *Lipidmetabolisme:* Alitretinoinbehandling skal afbrydes, hvis hypertriglyceridæmi ikke kan kontrolleres på acceptabelt niveau/ved symptomer på pancreatitis. Triglyceridniveauer, der overstiger 800 mg/dl (9 mmol/l), forbindes af og til med akut pancreatitis, som kan være dødelig. *Tyreoidea-funktion:* reversibel reduktion i TSH og T4. *Lever- og galdevejslidelser:* Ved vedvarende klinisk relevant forhøjelse af transaminaseniveauer bør det overvejes, at reducere dosen/afbryde behandlingen. *Gastrointestinale lidelser:* Ved alvorlig diarré bør en IBD diagnose overvejes og alitretinoin omgående seponeres. *Allergiske reaktioner:* Sjældne ved systemiske retinoider. Alvorlige allergiske reaktioner kræver afbrydelse af behandlingen og omhyggelig monitorering. *Patienter i højrisikogrupper:* Ved Diabetes, overvægt, kardiovaskulære risikofaktorer, unormal lipidmetabolisme – oftere kontrol af serum lipidværdier. Anbefalet startdosis: 10 mg en gang daglig, kan hvis nødvendigt øges til max 30 mg en gang daglig. **Interaktioner:** Alitretinoin metaboliseres af CYP3A4. Selvmedicinering med naturlægemidler indeholdende prikbladet perikon frarådes, da interaktion med hormonelle svangerskabsforbyggende midler er mulig. Samtidig behandling med CYP3A4-hæmmere (f.eks. ketoconazol) øger konc. af alitretinoin i plasma og dosisreduktion kan være nødvendig. Effekten af andre CYP3A4-hæmmere ikke undersøgt. Alitretinoin påvirkede ikke ketoconazols farmakokinetik. Samtidig administration simvastatin: plasmakonc. af simvastatin reduceres med 16%. Effekten på andre lignende lægemidler er ikke undersøgt. Simvastatin påvirkede ikke alitretinoin farmakokinetik. Patienter bør ikke samtidig indtage vitamin A eller andre retinoider på grund af risikoen for A-hypervitaminose. Tilfælde af benign intrakraniell hypertension (pseudotumor cerebri) er rapporteret ved samtidig brug af retinoider og tetracykliner. Samtidig behandling med tetracykliner bør undgås. **Graviditet:** Absolut kontraindiceret. Stor risiko for meget alvorlige misdannelser af fostret. Hvis der opstår graviditet hos en kvinde, som behandles med Toctino, skal behandlingen stoppes, og patienten skal henvises til en læge, der er specialiseret eller erfaren i teratologi til vurdering og rådgivning. **Amning:** kontraindiceret. Fertilitet: Mandlig fertilitet kan nedsættes ved behandling med Toctino. **Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner:** Forsigtighed. **Bivirkninger:** Hyppigst: hovedpine, rødmen, og forhøjet triglyceridniveauer og kolesteroltal, nedsat niveau af TSH og frit T4. Konjunktivitis, tørre øjne, øjenirritation. Disse bivirkninger er dosisafhængige og reversible. **Klinisk virkning:** Sikkerhed og effekt af Toctino hos patienter med CHE refraktær over for topikale kortikosteroider er vist i to randomiserede, dobbeltblinde, placebo-kontrollerede fase 3 studier. Behandlingens varighed var 12 til 24 uger. I alt 1032 patienter med svær CHE. Total responsrate (eksemfri eller næsten eksemfri) 30 mg: 47,7%. $P \leq 0,001$ (n=409). CHE under typer responsrater, 30 mg: Hyperkeratoti: 54%, hyperkeratoti/pompholyx: 33%, pompholyx: 33%. **Farmakokinetik i særlige populationer:** Alitretinoin kinetik er ikke blevet undersøgt hos patienter med lever- eller alvorlig nyreinsufficiens eller hos patienter under 18 år. *Teratogenicitet:* Som andre retinoider har alitretinoin vist sig at være teratogen *in vitro* og *in vivo*. På grund af alitretinoin teratogene potentiale skal kvinder i den fødedygtige alder følge det strenge graviditetsforebyggelsesprogram under og 1 måned efter alitretinoin behandlingen (se fuldstændige Produktresumé). *Fototoksicitet:* Det blev konstateret *in vitro* og *in vivo*, at alitretinoin er fototoksisk. **Farmaceutiske oplysninger:** *Hjælpestoffer:* Kapselindhold: Sojaolie, rensed; Sojaolie, rensed, delvist hydrogeneret; Triglycerider, middelkædelængde; Bivoks, gul; α -Tocopherol, all-rac-. *Kapselskal:* Gelatine; Glycerol; Sorbitol, flydende (ikke-krystalliserende); Vand, rensed; Jernoxid (E 172) *Opbevaringstid:* 3 år. *Særlige opbevaringsforhold:* Opbevar i original pakning. Opbevar blisteren i den ydre karton for at beskytte mod lys. **Pakningstørrelser og priser:** Toctino 10 mg, 30 kapsler: Toctino 10 mg, 30 kapsler: AUP: 4771,40 kr, Toctino 30 mg, 30 kapsler: AUP: 4771,40 kr. dato: 06. oktober 2008. **Indehaver af markedsføringsstilladelsen:** Basilea Medical, Ltd., 14/16 Frederick Sanger Road, The Surrey Research Park, Guildford, Surrey GU2 7YD, Storbritannien.