

▼ Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti uutta turvallisuutta koskevaa tietoa. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Toctino 10 mg kapselit, pehmeä
Toctino 30 mg kapselit, pehmeä

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kapseli sisältää 10 mg tai 30 mg alitretinoiinia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

Soijaöljy. Yksi 10 mg:n kapseli sisältää 176,50 mg soijaöljyä.

Soijaöljy. Yksi 30 mg:n kapseli sisältää 282,40 mg soijaöljyä.

Sorbitoli. Yksi 10 mg:n kapseli sisältää 20,08 mg sorbitolia.

Sorbitoli. Yksi 30 mg:n kapseli sisältää 25,66 mg sorbitolia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kapseli, pehmeä

Ruskea, ovaali kapseli, jonka pituus on noin 11 mm ja leveys 7 mm, ja jossa on merkintä ”A1 (10 mg) .

Punaruskea, ovaali kapseli, jonka pituus on noin 13 mm ja leveys 8 mm, ja jossa on merkintä ”A3” (30 mg).

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Toctino on tarkoitettu aikuisille, joilla on vaikea krooninen käsi-ihottuma, joka ei reagoi paikalliseen hoitoon vahvoilla kortikosteroideilla.

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

4.2 Annostus ja antotapa

Toctino-kapseleita saa määrätä vain ihotautilääkärit, joilla on kokemusta systeemisten retinoidien käytöstä ja jotka ymmärtävät täysin systeemisten retinoidien käyttöön liittyvät riskit ja potilaan tilan seurannan tarpeen. Toctino-kapseleiden määrääminen naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, on rajoitettava 30 päivän hoitojaksoon, ja hoidon jatkaminen vaatii uuden lääkemääräyksen. Ihanteellisessa tilanteessa raskaustesti, lääkkeen määrääminen ja Toctino-kapseleiden toimittaminen apteekista tulisi tehdä samana päivänä.

Toctino-kapseleiden suositeltu annos on 10 tai 30 mg kerran vuorokaudessa.

Toctino-kapseleiden suositeltu aloitusannos on 30 mg kerran vuorokaudessa. Annoksen pienentämistä 10 mg:aan kerran vuorokaudessa voidaan harkita, jos potilaalla esiintyy häiritseviä haittavaikutuksia 30 mg annosten yhteydessä. Tutkimuksissa, joissa tutkittiin 10 mg:n 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

Toctino-hoitojakso voi olla 12–24 viikkoa vasteen mukaan. Hoidon keskeyttämistä suositellaan potilailla, 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 ensimmäisten 12 yhtäjaksoisen hoitoviikon jälkeen.

Hoidon uusiminen

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

Antotapa

Kapselit tulee ottaa pääaterian yhteydessä kerran vuorokaudessa, mielellään samaan aikaan joka päivä (ks. kohta 5.2).

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

Pediatriset potilaat

Toctino-kapseleita ei suositella alle 18-vuotiaille potilaille.

Munuaisten vajaatoiminta

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

Toctinoa ei suositella käytettäväksi potilailla, joilla on keskivaikea munuaisten 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

Toctino 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).

4.3 Vasta-aiheet

Raskaus on Toctino-hoidon ehdoton vasta-aihe (ks. kohta 4.6).

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

Toctino sisältää soijaöljyä ja sorbitolia. Potilaiden, jotka ovat allergisia maapähkinälle tai soijalle tai joilla on harvinainen perinnöllinen fruktoosi-intoleranssi, ei tule käyttää tätä lääkettä.

Toctino on vasta-aiheinen imettäville äideille.

Toctino on myös vasta-aiheinen potilailla, joilla on

- maksan vajaatoiminta
- vaikea munuaisten vajaatoiminta
- kontrolloimaton hyperkolesterolemia
- kontrolloimaton hypertriglyseridemia
- kontrolloimaton hypotyreoosi
- A-hypervitaminoosi

- yliherkkyys joko alitretinoiinille tai muulle retinoidille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille, varsinkin pähkinä- tai soija-allergiatapauksissa
- samanaikainen tetrasykliinihoito (ks. kohta 4.5).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Teratogeenisuus

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

Toctino on ehdottoman vasta-aiheinen

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

Raskaudenehkäisyohjelma

Tämä lääkevalmiste on TERATOGEENINEN.

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

- Toctino 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.
- Nainen ymmärtää tiukan, kuukausittaisen seurannan tarpeen.
- Nainen ymmärtää tehokkaan ehkäisyn tarpeen ja suostuu käyttämään tehokasta ehkäisymenetelmää keskeytyksettä 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 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 kuukauden kuluttua hoidon päättymisestä.
- Nainen vahvistaa ymmärtäneensä alitretinoiinin käyttöön liittyvät vaarat ja tarpeelliset varoimenpiteet.

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 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 lääkärielle 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 alitretinoiini-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 alitretinoiini-lääkityksen.

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, on ne 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, Toctino-valmistetta on hyvä määrätä kerrallaan enintään 30 vuorokaudeksi, jotta säännöllinen seuranta raskaustesteineen toteutuisi. Ihanteellisessa tilanteessa raskaustestin tekeminen, valmisteiden määrääminen ja Toctino-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 Toctino-valmistetta saavan miehen siemennesteen kautta ei ole riittävä, jotta se aiheuttaisi teratogeenisuutta. Ei-kliinisten havaintojen perusteella miehen hedelmällisyys voi heikentyä Toctino-hoidon vaikutuksesta (ks. kohta 5.3).

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 alitretinoiini-hoidon aikana eivätkä kuukauteen hoidon päättymisen jälkeen, sillä sikiövaurioiden riski on olemassa, jos verensiirron saaja on raskaana.

Koulutusmateriaali

Auttaakseen lääkäreitä, apteekkihenkilökuntaa ja potilaita välttämään sikiön altistumista alitretinoiiniille myyntiluvan haltija laatii koulutusmateriaalia. Koulutusmateriaali on laadittu alitretinoiinin 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 ilmoitettumasennusta, 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 Toctino-hoidon aloittamista ja jokaisella käynnillä hoidon aikana. Potilaiden tulee lopettaa Toctinon käyttö, jos heillä ilmenee masennusta, mielialahäiriöitä, psykoosia tai aggressiivisuutta. Toctino-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 kudος

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 epifyysinlinjan sulkeutuminen, hyperostoosi sekä jänteiden ja nivelsiteiden kalkkiutuminen.

Alitretinoiinihoitoa saavilla potilailla on havaittu lihaskipuja, nivelkipuja ja suurentuneita kreatiniinifosfokinaasiarvoja.

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, alitretinoini 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 alitretinoinin käyttö.

Lipidiaineenvaihdunta

Alitretinoiniin on yhdistetty plasman kolesteroli- ja triglyseridiarvojen kohoaminen. Seerumin kolesteroli- ja triglyseridiarvoja (paastoarvoja) on seurattava.

Alitretinoinin käyttö tulee keskeyttää, jos hypertriglyseridemia ei pysy hyväksytyllä tasolla.

Pankreatiitti

Toctino-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.

Kilpirauhas toiminta

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

Maksa- ja sappihäiriöt

Muihin systeemisiin 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 alitretinoinin, 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.

Sorbitoli

Toctino-kapselit sisältävät sorbitolia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen fruktoosi-meitymishäiriö, ei tule käyttää tätä lääkettä.

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 farmakokineetikkaan

CYP3A4-estäjien, kuten ketokonatsolin, samanaikainen käyttö suurentaa plasman alitretinoiiniipitoisuutta, 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 farmakokineetikkaan

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-hypervitamiinosisin riskin takia.

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

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Raskaus on Toctino-hoidon ehdoton vasta-aihe (ks. kohta 4.3). Jos potilas tulee raskaaksi ehkäisystä huolimatta Toctino-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 (konotrunkaaliset epämuodostumat, kuten Fallot'n tetralogia, suurten suonien transpositio, väliseinäpuutokset), kateenkorva-anomalia ja lisäkilpirauhasen poikkeamat. Myös itsestään tapahtuvan keskenmenon esiintyvyys on suurentunut (ks. kohdat 4.3 ja 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 alitretinoiinimääriä (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 sikiön plasman endogeenisiin pitoisuuksiin on hyvin pieni eikä siitä siksi näytä aiheutuvan vaaraa sikiölle, jos kumppani on raskaana. Ei-kliinisten havaintojen perusteella miehen hedelmällisyys voi heikentyä Toctino-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

Toctinon 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 (≥ 1/1000, < 1/100)	Harvinainen (≥ 1/10 000 < 1/1000)	Hyvin harvinainen (< 1/10 000)	Tunte maton
Veri ja imukudos		Anemia, suurentunut raudansito- miskyky, monosyyttien vähentyminen; trombosyyt- tien lisääntyminen				
Immuunijär- jestelmä						Anafylaktinen reaktio, yliherkkyys
Umpieritys		TSH:n pieneminen, vapaan T4:n pienentyminen				
Psykkiset häiriöt				Masennus, masennuksen paheneminen, taipumus aggressiivi-	Itsemurha, itsemurhay- ritys, itsemurha- ajatukset,	

	Hyvin yleinen (≥ 1/10)	Yleinen (≥ 1/100 < 1/10)	Melko harvinainen (≥ 1/1000, < 1/100)	Harvinainen (≥ 1/10 000 < 1/1000)	Hyvin harvinainen (< 1/10 000)	Tuntematon
				suuteen, ahdistuneisuus, mielialan vaihtelu	psykoottinen häiriö, poikkeava käytös	
Hermosto	Päänsärky	Heitehuimaus		Hyvänlaatuisen kallonsisäinen hypertensio		
Silmät		Konjunktiviitti, kuivasilmäisyys, silmien ärsytys	Näön hämärtyminen, kaihi			Hämäränäön heikentyminen
Kuulo- ja tasapainoelin		Tinnitus				
Verisuonisto		Kasvojen punoitus, hypertensio		Vaskuliitti		
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina			Nenäverenvuoto			
Ruoansulatuselimistö		Pahoinvointi, suun kuivuminen, oksentelu	Dyspepsia			Tulehduksellinen suolistosairaus
Maksa ja sappi		Suurentunut maksaentsyymiarvo ¹⁾				
Iho ja ihonalainen kudος		Kuiva iho, kuivat huulet, huulitulehdus, ekseema ¹⁾ , dermatiitti ¹⁾ , eryteema, alopesia	Kutina, ihottuma, ihon hilseily, asteatoottinen ekseema	Kynsisairaudet, valoherkkyysreaktio, hiusten rakenne-muutokset		
Luusto, lihakset ja sidekudos		Nivelkipu ¹⁾ , lihaskipu ¹⁾	Eksostoosi, (hyperostosis), selkäranka-reuma			
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		Uupuminen				Perifeerinen turvotus
Tutkimukset	Hypertriglyseridemia, pienentyneet HDL-lipoproteiini-	Suurentuneet veren kreatiniinifosfokinaasiarvot				

	Hyvin yleinen (≥ 1/10)	Yleinen (≥ 1/100 < 1/10)	Melko harvinainen (≥ 1/1000, < 1/100)	Harvinainen (≥ 1/10 000 < 1/1000)	Hyvin harvinainen (< 1/10 000)	Tuntematon
	arvot, hyperkoleste- rolemia					

¹⁾ 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 lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta –tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksen 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

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

Toimintamekanismi

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 APC-solujen 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 antigeenia esittelevien solujen laajentumista.

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

Kliininen tehokkuus

Toctino-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 tulosuuttuja 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. Tutkimukseen sisällytettiin kaikki kroonisen käsi-ihottuman fenotyypit; noin

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 tulosuuttujat 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 potentteja 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 pääte tapahtumat

	BAP00089 (BACH)			BAP01346 (HANDEL)	
	10 mg	30 mg	Lumelääke	30 mg	Lumelääke
Ensisijainen pääte tapahtuma					
Hoitoaikteen mukainen tutkimusjoukko	N=418	N=409	N=205	N=298	N=298
PGA-arvio hoidon lopussa n (%)					
Kokonaisvasteprosentti	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 %)

Vertailu lumelääkkeeseen ^a	P = 0,004	P <0,001	NA	P <0,001	NA
Toissijaiset päätetapahtumat					
PaGA hoidon lopussa n (%)					
Terve tai melkein terve	101 (24,2 %)	163 (39,9 %)	31 (15,1 %)	117 (39,3 %)	41 (13,8 %)
Vertailu lumelääkkeeseen ^a	P = 0,013	P <0,001	NA	P <0,001	NA
mTLSS (muunneltu leesio-oireiden kokonaispistemäärä) %-muutos lähtötilanteesta					
Keskiarvo (STD)	-50,79 (36,13)	-60,80 (38,58)	-37,30 (37,65)	-53,99 (40,16)	-29,86 (37,83)
Mediaani	-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
Vertailu lumelääkkeeseen ^b	P <0,001	P <0,001	NA	P <0,001	NA
Sairauden laajuuden %-muutos lähtötilanteesta					
Keskiarvo (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 ^b	P = 0,016	P <0,001	NA	P <0,001	NA
Mediaaniaika vasteeseen hoidon lopussa					
Mediaani (päivää)	115,0	85,0	141	65,0	117,0
Vertailu lumelääkkeeseen ^c	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. Systeeminen 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 $AUC_{(0-t)}$ on 405 ng*h/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 ekstraseellulaarista tilavuutta suurempi (>14 l), mutta vähemmän kuin kehon kokonaisvesitilavuus.

Metabolia

Alitretinoiini metaboloituu CYP2C9, CYP2C8 ja CYP3A4-isoentsyymien välityksellä 4-okso-alitretinoiiniksi. 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-okso-tretinoiini ja 4-okso-isotretinoiini) vastaavat vähäisessä määrin eli < 12 % altistumisesta kanta-aineelle. 4-okso-alitretinoiini glukuronidoiduu 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-alitretinoiini-altistumisessa.

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-tau)-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 ± 40 ng/ml, vastaavasti) tai AUC-arvossa (keskiarvo ± SD: 248 ± 116 ng/ml ja 314 ± 86 ng/ml, mainitussa järjestyksessä). 4-okso-alitretinoiinin C_{max}-arvot (keskiarvo ± SD: 30 ± 20 ng/ml ja 56 ± 25 ng/ml, mainitussa järjestyksessä) sekä AUC-arvot (keskiarvo ± SD: 162 ± 82 ng/ml ja 219 ± 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-vuotiaalla.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Akuutti toksisuus

Muiden retinoidien tavoin alitretinoiinin akuutti toksisuus oli vähäistä hiirillä ja rotilla. Intraperitoneaalisen annon jälkeen LD₅₀ oli >4000 mg/kg 24 tunnin kuluttua ja 1400 mg/kg 10 päivän kuluttua. Suun kautta annetun annoksen jälkeen LD₅₀ oli rotilla 3000 mg/kg.

Krooninen toksisuus

Alitretinoiinia tutkittiin pitkäaikaistutkimuksissa, jotka kestivät 9 kuukautta koirilla ja 6 kuukautta rotilla. Toksisuusoireet olivat annosriippuvaisia ja niitä esiintyi altistuksella, joka oli AUC-arvojen perusteella samankaltainen kuin ihmiselle hoitoannoksista aiheutuva altistus. Vaikutukset olivat luonteeltaan 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 suvunjatkamisparametreihin.

Kuten muillakin retinoideilla, palautuvia vaikutuksia urosten lisääntymiselimissä on todettu koe-eläimillä. Näitä ovat spermatogeneesin häiriöt ja degeneratiiviset kivesvauriot. Koirilla turvallisuusmarginaali oli 1-6 ihmisille tarkoitetulla 30 mg:n annoksella urosten lisääntymiselimien vaikutuksettoman 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
Keskipitkäketjuiset triglyseridit
Keltavaha
All-*rac*- α -Tokoferoli

Kapselikuori 10 mg:

Liivate
Glyseroli
Sorbitoli, nestemäinen (kiteytymätön)
Puhdistettu vesi
Rautaoksidi, punainen (E 172)
Rautaoksidi, musta (E 172)

Kapselikuori 30 mg:

Liivate
Glyseroli
Sorbitoli, nestemäinen (kiteytymätön)
Puhdistettu vesi
Rautaoksidi, punainen (E 172)
Rautaoksidi, keltainen (E 172)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30°C. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Pidä läpipainopakkaus ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko (pakkauskoot)

PVC/PE/PVDC/alumiiniläpipainopakkaukset. Pakkauskoko 30 kapselia pehmeä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

GlaxoSmithKline Oy
PL 24 (Piispansilta 9 A)
02231 Espoo

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

Toctino 10 mg: 24078

Toctino 30 mg: 24079

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 6.10.2008

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 30.7.2013

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

24.10.2019