

VALMISTEYHTEENVETO

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

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Acitretin Orifarm 10 mg kapseli, kova.
Acitretin Orifarm 25 mg kapseli, kova.

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kapseli sisältää 10 mg tai 25 mg asitretriinia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kapseli, kova.

10 mg: Ruskea, läpikuultamaton/ valkoinen läpikuultamaton kapseli, johon on painettu valkoisella "U68", ja täytetty keltaisella rakeisella jauheella. Kapselin koko on noin 14,3 x 5,3 mm.

25 mg: Ruskea, läpikuultamaton/ keltainen läpikuultamaton kapseli, johon on painettu valkoisella "U69", ja täytetty keltaisella rakeisella jauheella. Kapselin koko on noin 19,4 x 6,9 mm.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Acitretin Orifarm -valmisteen käyttöaiheet ovat:

- laajalle levinnyt psoriaasi, erityisesti pustulaarinen psoriaasi ja erythroderminen psoriaasi
- invalidisoiva pustulaarinen psoriaasi käsissä ja jaloissa
- invalidisoiva Darierin tauti aikuisilla

4.2 Annostus ja antotapa

Asitretriinia voivat määrätä ainoastaan lääkärit, joilla on kokemusta systeemisten retinoidien käytöstä. Lääkärin pitää ymmärtää asitretriinihoitoon liittyvä teratogeenisuuden riski (katso kohta 4.6).

Annostus

Annostus perustuu sairauden kliniseen kuvaan ja valmisteen siedettävyyteen. Hoitavan lääkärin täytyy sovittaa annostus yksilöllisesti jokaiselle potilaalle. Suuntaa antavina ohjeina voidaan kuitenkin pitää seuraavia:

Aikuiset

Hoidon aloitusta suositellaan 10, 25 tai 30 mg päiväannoksella asitretriinia 2–4 viikon ajan. Aloitusvaiheen jälkeen voi olla tarpeen joissakin tapauksissa nostaa annosta maksimiannokseen 75 mg/päivä. Maksimiannosta ei tule ylittää.

Darierin tauti -potilailla 10 mg aloitusannos voi olla sopiva. Annosta tulee nostaa varoen, sillä voi ilmetä isomorfisia reaktioita.

Ylläpitoannos tulee sovittaa terapeutiseen vasteeseen ja siedettävyyteen. Yleensä päivittäisellä 30 mg annoksella asitretiinia vielä 6–8 viikon ajan päästään optimiin terapeutiseen tehoon psoriaasin hoidossa. Keratinisaatiohäiriöissä ylläpitoannos tulee pitää niin matalana kuin mahdollista (mahdollisesti pienempänä kuin 10 mg päivässä). Sen ei missään tapauksessa tulisi ylittää 30 mg asitretiinia päivässä.

Hoito voidaan yleensä lopettaa psoriaasipotilailla, joilla leesiot ovat parantuneet onnistuneesti. Pitkäaikainen hoito ei ole suositeltavaa psoriaasipotilaille. Relapsit hoidetaan samalla tavalla.

Potilaat, joilla on vaikea Darierin tauti, voivat tarvita yli kolmen kuukauden hoidon. Heille tulisi antaa pienin mahdollinen annos, joka ei saa ylittää 50 mg päivässä.

Pediatriset potilaat

Lasten hoito tulee harkita tarkkaan ja käyttää vain, jos toinen hoitomuoto on ollut tehoton tai sopimaton. Päivittäinen annos on noin 0,5 mg/kg. Suuremmat annokset 1 mg/kg saakka voivat joissain tapauksissa olla tarpeen lyhyinä ajanjaksoina. Päivittäinen annos ei saa ylittää 35 mg. Ylläpitoannos tulee pitää niin pienenä kuin mahdollista. Pitkäaikaishoitoa lapsilla ei suositella.

Iäkkäät

Annossuosituksukset ovat samat kuin muille aikuisille.

Yhdistelmähoito

Jos Acitretin Orifarm -valmistetta käytetään yhdessä muiden hoitomuotojen kanssa, voidaan yksilöllisestä vasteesta riippuen Acitretin Orifarm -annostusta pienentää. Muut dermatologiset hoidot, erityisesti keratolyytit, tulisi normaalisti lopettaa ennen asitretiinin käyttöä. Topikaalisten kortikosteroidien, ditanolin, PUVA:n, UVB:n tai tai pehmentävien voiteiden käyttöä voidaan kuitenkin jatkaa, jos se on tarkoituksenmukaista.

Muiden topikaalisten hoitojen, mukaan lukien ihonhoitoon liittyvät hoidot, asitretiinihoidon aikana tulee käydä läpi lääkärin kanssa.

Antotapa

Acitretin Orifarm -kapselit annostellaan suun kautta.

Acitretin Orifarm -kapselit tulee niellä kokonaisina ruoan tai nesteen kanssa (katso kohta 5.2).

4.3 Vasta-aiheet

Acitretin Orifarm -valmiste on voimakkaasti teratogeeninen ja ehdottomasti vasta-aiheinen kaikilla raskaana olevilla naisilla. Acitretin Orifarm on myös vasta-aiheinen kaikilla naisilla, jotka voivat tulla raskaaksi, ellei raskauden ehkäisystä huolehdita täysin luotettavalla tavalla neljä viikkoa ennen hoidon aloittamista, koko hoidon ajan sekä 3 vuotta hoidon lopettamisesta (ks. kohta 4.4 ja 4.6).

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle, muille retinoideille tai jollekin apuaineelle, jotka on listattu kohdassa 6.1.
- Raskaus ja imetys (katso kohta 4.4 ja 4.6)
- Maksan ja munuaisten vajaatoiminta
- Krooninen, epänormaali hyperlipidemia
- Koska sekä Acitretin Orifarm -valmiste että tetrasykliinit voivat aiheuttaa hyvänlaatuisia kallonsisäisen paineen nousua, on näiden lääkeaineiden samanaikainen käyttö vasta-aiheista (ks. kohta 4.5).
- Riskin sairastua hepatiittiin on havaittu kohoavan metotreksaatin ja etretinaatin yhdistelmähoitossa. Näin ollen Acitretin Orifarm -valmisteen ja metotreksaatin samanaikainen käyttö on vastaaiheista (ks. kohta 4.5).

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

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Teratogeenisuus

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

Acitretin Orifarm on ehdottoman vasta-aiheinen

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

Raskaudenehkäisyohjelma

Tämä lääkevalmiste on TERATOGEENINEN.

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

- Potilaalla on laajalle levinnyt psoriaasi, erityisesti pustulaarinen psoriaasi ja erythroderminen psoriaasi tai invalidisoiva pustulaarinen psoriaasi käsissä ja jaloissa tai invalidisoiva Darierin tauti (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 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 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 1–3 kuukauden välein 3 vuoden ajan hoidon päättymisestä.
- Nainen vahvistaa ymmärtäneensä asitretiinin 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 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 sikiöpämuodostumien riski on yhä mahdollinen. Riski on olemassa, kunnes valmiste on poistunut elimistöstä kokonaan 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 asitreiinihoidon 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 asitreiinilääkityksen.

Seurantakäynnit

Seurantakäyntejä 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, Acitretin Orifarm -valmistetta on hyvä määrätä kerrallaan enintään 30 vuorokaudeksi, jotta säännöllinen seuranta raskaustesteineen toteutuisi. Ihanteellisessa tilanteessa raskaustestin tekeminen, valmisteen määrääminen ja Acitretin Orifarm -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 Acitretin Orifarm -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 asitreiinihoidon 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.

Alkoholi

Kliinisissä tutkimuksissa asitretiinin ja etanolin samanaikaisen käytön on havaittu johtavan etretinaatin muodostumiseen. Etretinaatti on erittäin teratogeeninen ja sillä on pidempi puoliintumisaika (noin 120 päivää) kuin asitretiinilla. Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi eivät saa käyttää alkoholia Acitretin Orifarm -hoidon aikana ja alkoholia on vältettävä kahden kuukauden ajan Acitretin Orifarm -hoidon päättymisestä. Tämä koskee sekä alkoholipitoisia juomia/ruokia että alkoholipitoisia valmisteita, kuten lääkkeitä. Ehkäisyä on käytettävä ja raskaustestejä tehtävä 3 vuoden ajan Acitretin Orifarm -hoidon päättymisestä (ks. kohdat 4.6 ja 5.2).

Sikiöpämuodostumien riskin vuoksi potilaita on neuvottava olemaan luovuttamatta tätä lääkettä toiselle henkilölle ja palauttamaan käyttämättömät kapselit apteekkiin hävitettäväksi.

Veren luovutus

Naisille, jotka voivat tulla raskaaksi ei pidä antaa verta, joka on peräisin asitretiinihoitoa saavalta luovuttajalta. Verenluovutus on kielletty asitretiinihoidon aikana ja 3 vuoden ajan asitretiinihoidon päättymisestä.

Maksan toiminta

Maksan toimintakokeet tulisi tehdä ennen hoitoa, 1-2 viikon välein seuraavien 2 kuukauden aikana ja sen jälkeen 3 kuukauden väliajoin. Mikäli maksan toimintakokeissa todetaan poikkeavia arvoja, kokeet tulisi toistaa viikon väliajoin. Jos arvot eivät palaudu normaaleiksi tai jopa huonontuvat, Acitretin Orifarm -hoito on lopetettava ja maksan toimintaa on edelleen seurattava vähintään 3 kuukauden ajan (ks. kohta 4.8).

Kolesteroli/triglyseridit

Seerumin kolesteroli- ja triglyseridiarvoja (paastoarvoja) tulee seurata ennen hoidon aloittamista, kuukauden päästä hoidon aloittamisesta ja sen jälkeen joka kolmas kuukausi hoidon aikana. Asitretiinihoito pitää lopettaa kontrolloimattoman hypertriglyseridemia-tason tai haimatulehduksen oireiden ilmetessä.

Korkean riskin potilaat

Asitretiinihoitoa saavilla riskipotilailla (diabetes, alkoholismi, liikalihavuus, kardiovaskulaariset riskitekijät tai lipidiaineenvaihdunnan häiriöt) on seurattava tiheämmin seerumin lipidiarvoja ja/tai verensokeriarvoja ja muita kardiovaskulaarista 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.

Luumuutokset aikuisilla ja lapsilla

Aikuisilla, erityisesti iäkkäillä, joilla Acitretin Orifarm -hoito on pitkäaikaista, tulisi säännöllisesti seurata mahdollisia luutumispoikkeamia asianmukaisin menetelmin (katso 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 pitkäaikaikäikäytön yhteydessä luumuutoksia, kuten ennenaikaista epifyysilevyjen sulkeutumista, luuston hyperostoosia ja luuston ulkopuolista kalkkiutumista. Näitä vaikutuksia voi ilmetä myös asitretiinihoidon aikana. Asitretiinihoito lapsilla ei siten ole suositeltu, jollei lääkärin mielestä hoidon hyödyt ole suuremmat kuin riskit ja muut vaihtoehtoiset hoidot eivät ole toimineet. Poikkeustapauksissa tämä hoito voidaan toteuttaa lapsille, jos tuki- ja liikuntaelinten epämuodostumia ja kasvua tarkkaillaan säännöllisesti. Kaikki

luumuutoksiin viittaavat oireet (rajoittunut liikkuvuus, luukipu) tulee tutkia huolellisesti. Niin pian kuin sairaus sallii, asitretiinin käyttö tulee keskeyttää.

Hyvänlaatuinen kallonsisäinen paine

Hyvänlaatuista kallonsisäistä painetta on raportoitu harvoin. Acitretin Orifarm -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).

UV-säteily

UV-säteilyn vaikutukset tehostuvat retinoidihoidon seurauksena. Altistusta voimakkaalle auringonvalolle tai solariumlaitteille on vältettävä. Mahdollisen altistuksen yhteydessä on käytettävä vähintään suojakertoimella 15 varustettuja aurinkosuojaustuotteita.

Psyykkiset häiriöt

Systeemistä retinoidihoitoa, mukaan lukien asitretiiniä 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.

Heikentynyt hämäränäkö

Heikentynyttä 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 4.7 ja 4.8).

Piilolinssit

Piilolinssien käyttö voi tulla mahdottomaksi silmien kuivuudesta johtuen. Potilaille, jotka käyttävät piilolinssiejä, ei tulisi määrätä lääkehoitoa tai heidän tulee käyttää silmlaseja hoitajakson ajan.

Muut varoitukset

On huomioitava se mahdollisuus, että tällä hetkellä kaikkia pitkäaikaisen Acitretin Orifarm -hoidon aiheuttamia seuraamuksia ei tiedetä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Systeeminen hoito retinoideilla voi johtaa kallonsisäisen paineen nousuun. Koska tetrasykliinit voivat myös aiheuttaa tällaista paineen nousua, potilaita ei tule hoitaa samanaikaisesti asitretiinilla ja tetrasykliinillä.

Hepatiitin kohonnutta riskiä on raportoitu etretinaatin ja metotreksaatin samanaikaisessa käytössä. Tämän vuoksi metotreksaatin ja asitretiinin (etretinaatin metaboliitti) yhtäaikaista käyttöä tulee välttää.

Kun fenytoiinia ja Acitretin Orifarm -valmistetta annetaan samanaikaisesti, on huomioitava, että Acitretin Orifarm vähentää fenytoiinin proteiiniin sitoutumista. Tämän interaktion kliininen merkitys on vielä tuntematon.

Matala-annoksisten, vain progesteronia sisältävien valmisteiden (minipillerit) ehkäisyteho voi olla riittämätön Acitretin Orifarm -hoidon aikana, ks. kohta 4.6. Yhteisvaikutuksia estrogeenia ja progesteronia sisältävien oraalisten yhdistelmäehkäisyvalmisteiden kanssa ei ole havaittu.

Terveillä vapaaehtoisilla tehdyssä tutkimuksessa asitretiinin 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. Hedelmällisessä iässä olevien naisten ei siten tule käyttää alkoholia (juomissa, ruoissa tai lääkkeissä) asitretiinihoidon aikana ja 2 kuukautta hoidon lopettamisen jälkeen (katso kohdat 4.4 ja 5.2).

Potilaita tulee ohjeistaa välttämään A-vitamiinin ja muiden retinoidien yhtäaikaista käyttöä mahdollisen A-hypervitaminoosin esiintymisen vuoksi.

Acitretin Orifarm -valmisteen ja muiden lääkeaineiden (esim. digoksiini, simetidiini) välisiä interaktioita ei toistaiseksi ole todettu.

Tutkittaessa Acitretin Orifarm -valmisteen vaikutusta kumariinityyppisten antikoagulanttien (varfariini) proteiiniin sitoutumiseen ei yhteisvaikutusta havaittu.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Asitretriini on voimakkaasti teratogeeninen. Se on vasta-aiheinen kaikilla naisilla, jotka voivat tulla raskaaksi hoidon aikana tai 3 vuoden aikana hoidon päättymisestä. Riski epämuodostuneen lapsen synnyttämiselle on erityisen korkea, jos asitretriinia otetaan ennen raskautta tai raskauden aikana riippumatta hoidon kestosta tai annostuksesta.

Asitretriini yhdessä A-vitamiinin ja muiden retinoidien kanssa voi aiheuttaa epämuodostumia eri eläinlajien jälkeläisissä, jopa ihmisille suositelluilla annoksilla. Koska asitretriini on teratogeeninen eläimillä ihmisille tarkoitetuille annoksilla, asitretriini on ehdottoman vasta-aiheinen raskauden aikana, ja hedelmällisessä iässä olevia naisia ei tule hoitaa asitretriinilla, jos raskautta ei voida poissulkea (katso kohta 4.3).

Hoitava lääkäri voi harkita asitretriinin määrämistä naisille, jotka ovat hedelmällisessä iässä ja joilla on erittäin vaikea tai invalidisoiva kliininen kuva, jos muita hoitovaihtoehtoja ei ole saatavilla. Asitretriinia tulee määrätä vain niiden lääkärin, joilla on kokemusta systeemisistä retinoideista, mielellään dermatologien, ja jotka ovat tietoisia asitretriinin liittyvästä teratogeenisestä riskistä, jos sitä käytetään raskauden aikana.

Alkoholi voimistaa asitretriinin muuntumista etretinaatiksi. Etretinaatin muodostumista asitretriinista *in vivo* samanaikaisen alkoholin saannin kanssa ei voida poissulkea. Etretinaatti on myös teratogeeninen. Koska etretinaatti voi varastoitua rasvakudokseen ja sillä on pidempi puoliintumisaika kuin asitretriinilla (noin 120 päivää), hedelmällisessä iässä olevien naisten ei tule käyttää alkoholia asitretriinihoidon aikana. Hedelmällisessä iässä olevien naisten tulee myös käyttää raskaudenehkäisyä 3 vuotta hoidon lopettamisen jälkeen.

Raskaus

Asitretriini on vasta-aiheinen raskaana olevilla naisilla (katso kohta 4.3).

Imetys

Asitretriini on lipofiilinen ja erittyy rintamaitoon. Asitretriinihoidon aikana potilaiden ei tule imettää (katso kohta 4.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Asitretriinilla on kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Hämäränäön heikentymistä on raportoitu asitretriinihoidon aikana (katso kohta 4.8). Potilaille on kerrottava tästä mahdollisesta ongelmasta ja heitä on kehoitettava noudattamaan varovaisuutta pimeällä ajaessa.

4.8 Haittavaikutukset

Ei-toivottuja vaikutuksia havaitaan useimmilla Acitretin Orifarm -hoitoa saavilla potilailla. Haittavaikutukset häviävät kuitenkin useimmiten annostusta pienentämällä tai lopettamalla lääkitys. Hoidon alussa havaitaan joskus taudin oireiston pahentumista. Yleisimmin havaitut haittavaikutukset ovat A-hypervitamiinosisin oireita, kuten huulien kuivuminen, jonka hoitoon voidaan käyttää rasvapohjaisia voiteita.

Asitretriiniin 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 yliherkkyysoireyhtymä
Hermosto Yleinen	Päänsärky
Melko harvinainen	Huimaus
Harvinainen	Perifeerinen neuropatia
Hyvin harvinainen	Hyvänlaatuisen kallonsisäinen paine (ks. kohta 4.4)
Silmät Hyvin yleinen	Limakalvojen kuivuminen ja tulehdus (esim. konjunktiviitti, kserofoalmia), joka voi johtaa piilolinssien intoleranssiin
Melko harvinainen	Näön hämärtyminen
Hyvin harvinainen	Hämäräsokeus (ks. kohta 4.4), ulseratiivinen keratiitti
Kuulo ja tasapainoelin Tuntematon	Heikentynyt kuulo, tinnitus
Verisuonisto Tuntematon	Punastuminen, hiussuonivuoto-oireyhtymä / retinoinnihappo-oireyhtymä
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina Hyvin yleinen	Limakalvojen kuivuminen ja tulehdus (esim. nenäverenvuoto ja nuha)
Tuntematon	Dysfonia
Ruoansulatuselimistö Hyvin yleinen	Suun kuivuminen, jano
Yleinen	Suutulehdus, ruoansulatuskanavan vaivat (esim. vatsakipu, ripuli, pahoinvointi, oksentelu)
Melko harvinainen	Ientulehdus
Hyvin harvinainen	Makuhäiriö, peräsuoliverenvuoto
Maksa ja sappi Melko harvinainen	Hepatiitti
Hyvin harvinainen	Ikterus
Iho ja ihonalainen kudokset Hyvin yleinen	Kuivat huulet, keiliitti (josta voi aiheutua halkeamia), kuiva iho, pruritus, alopecia, hilseily (erityisesti

Yleinen	kämmenissä ja jalkojen pohjissa) Ihon hauraus, rasvainen iho, dermatiitti, hiusten epänormaali rakenne, kynsien haurastuminen, kynsivallin tulehdus, eryteema
Melko harvinainen	Ihon halkeamat, rakkulainen dermatiitti, valoyliherkkyysreaktio
Tuntematon	Pyogeeninen granulooma, silmäripsien tai kulmakarvojen menetys, angioedeema, nokkosihottuma, ihon ohentuminen, eksfoliativinen dermatiitti
Luusto, lihakset ja sidekudos Yleinen	Nivelkipu, lihaskipu
Hyvin harvinainen	Luukipu, eksostoosi (ylläpitohoito retinoideilla voi johtaa selkärangan olemassa olevan hyperostoosin pahenemiseen, uusien hyperostoottisten leesioden ilmaantumiseen ja ylimääräiseen kalkkiutumiseen) (ks. kohta 4.4)
Yleisoiireet ja antopaikassa todettavat haitat Yleinen	Perifeerinen turvotus
Tutkimukset Hyvin yleinen	Kohonneet seerumin kolesteroliarvot, kohonneet seerumin triglyseridit, maksan toimintakokeiden poikkeavuudet (mukaan lukien transaminaasit sekä alkalinen fosfataasi; muutokset ovat yleensä ohimeneviä ja korjaantuvia) (ks. kohta 4.4) Hyperlipidemia. Korjaantuvia seerumin triglyseridi- ja kolesteroliarvojen nousuja on havaittu annettaessa suuria asitretiiniannoksia etenkin riskipotilaille (potilaat, joilla rasva-aineenvaihdunnan häiriöitä, diabetes mellitus, ylipaino, alkoholismi) (ks. kohta 4.4). Tähän liittyvää aterogeneesin riskiä ei voida poissulkea, mikäli edellä mainitut muutokset ovat pitkäkestoisia

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.

Diabeetikot

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

Epäilyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

4.9 Yliannostus

Akuuteissa yliannostustapauksissa lääkkeen nauttiminen on välittömästi lopetettava. Muut erityistoimenpiteet ovat tarpeettomia valmisteen alhaisen akuutin toksisuuden vuoksi. Yliannostusoireet ovat samat kuin akuutissa A-hypervitaminoosissa, ts. päänsärky, huimaus, pahoinvointi tai oksentelu, uneliaisuus, ärtyneisyys ja kutina.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Systemisesti käytettävä psoriaasilääke
ATC-koodi: D05BB02

Asitretiini, Acitretin Orifarm -valmisteen vaikuttava aine, on retinoidihapon synteettinen aromaattinen analogi ja päämetaboliittia, etretinaattia, on käytetty onnistuneesti useita vuosia psoriaasin ja muiden keratinisaatiohäiriöiden hoidossa. Asitretiinin on osoitettu normalisoivan keratinisaatiota, solujen erilaistumista ja lisääntymistä ihosta. Asitretiinin vaikutus on puhtaasti symptomaattinen, vaikutusmekanismia ei vielä tunneta.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Asitretiini saavuttaa huippupitoisuuden plasmassa 1–4 tunnin kuluttua oraalisen annostelun jälkeen. Kun asitretiini annostellaan yhdessä ruoan tai maidon kanssa, suurin asitretiinin plasmakonsentraatio (C_{max}) ja altistus (AUC) kaksinkertaistuu verrattuna paastotilaan, kun aika suurimpaan plasmakonsentraatioon (t_{max}) on sama. Oraalisen asitretiinin biologinen hyväksikäytettävyys on paras, silloin kun lääke otetaan aterian yhteydessä. Kerta-annoksen jälkeen biologinen hyväksikäytettävyys on noin 60 %, mutta potilaiden välinen vaihtelu voi olla huomattava 36–95 %.

Jakautuminen

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

Metabolia

Asitretiini 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-asitretiini on plasman pääasiallinen metaboliitti ja sen puoliintumisaika on 60 tuntia. Cis-asitretiini on myös teratogeeninen. Pisin havaittu asitretiinin eliminaation puoliintumisaika näillä potilailla (96 tuntia) ja cis-asitretiinilla (123 tuntia) olettaen, että kinetiikka on lineaarinen, voidaan arvioida, että yli 99 % asitretiinista on eliminoitunut noin 36 päivän kuluttua pitkäaikaisen lääkityksen loputtua. Lisäksi, asitretiinin ja cis-asitretiinin plasmapitoisuuksien on havaittu laskeneen herkkyysrajan alapuolelle (< 6 ng/ml) 36 päivän kuluttua lääkityksen loputtua. Asitretiini erittyy pelkästään metaboliitteina suunnilleen yhtä suurina määrinä munuaisten ja sapen kautta.

Kliiniset kokeet ovat osoittaneet, että etretinaattia muodostuu alkoholin ja asitretiinin samanaikaisessa käytössä. Etretinaatti on vahvasti teratogeeninen ja sillä on pidempi puoliintumisaika (noin 120 päivää) kuin asitretiinilla (katso kohdat 4.4, 4.5 ja 4.6).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Asitretiinilla on osoitettu olevan teratogeenisiä vaikutuksia eläimillä, jopa pienillä annoksilla. Eläinkokeissa ei ole havaittu karsinogeenisiä, mutageenisia tai maksatoksisia vaikutuksia.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kapselin sisältö: Maltodekstriini, mikrokiteinen selluloosa, natriumaskorbaatti, dinatriumedetaatti, poloksameeri.
Kapselin kuori: Liivate, titaanidioksidi (E171), punainen rautaoksidi (E172), keltainen rautaoksidi (E172), musta rautaoksidi (E172).
Muste: Sellakka, titaanidioksidi (E171), propyleeniglykoli.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koot

Alu-Alu (PA/Alu/PVC) läpipainopakkaus
Pahvipakkaus

Pakkaus koot:
10 mg: 50 ja 100 kovaa kapselia
25 mg: 30, 50 ja 100 kovaa kapselia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Käyttämätön valmiste tai lääkejätteet tulee hävittää paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Orifarm Generics A/S
Energivej 15
DK-5260 Odense S
Tanska
info@orifarm.com

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

10 mg: 33560

25 mg: 33561

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

11.09.2017

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

02.05.2022

PRODUKTRESUMÉ

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Acitretin Orifarm 10 mg hårda kapslar
Acitretin Orifarm 25 mg hårda kapslar

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En hård kapsel innehåller acitretin 10 mg respektive 25 mg.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Kapsel, hård.

10 mg: Brun ogenomskinlig/vit ogenomskinlig kapsel, märkt med "U68" i vit text på kapseln och fylld med ett gult granulat. Kapselns storlek är ca 14,3 x 5,3 mm.

25 mg: Brun ogenomskinlig/gul ogenomskinlig kapsel, märkt med "U69" i vit text på kapseln och fylld med ett gult granulat. Kapselns storlek är ca 19,4 x 6,9 mm.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Acitretin Orifarm är indicerad för:

- Utbredd psoriasis av företrädesvis pustulös och erythrodermisk typ.
- Invalidiserande pustulos och psoriasis på händer och fötter.
- Invalidiserande Dariers sjukdom hos vuxna.

4.2 Dosering och administreringsätt

Acitretin Orifarm ska endast förskrivas av läkare med erfarenhet av systemiska retinoider och som är bekanta med risken för teratogenicitet i samband med användande av acitretin (se avsnitt 4.6).

Dosering

Dosen baseras på klinisk sjukdomsbild och tolerans mot läkemedlet. Den behandlande läkaren måste bestämma dosen individuellt för varje patient. Följande riktlinjer kan ges.

Vuxna

Rekommenderad initial dos är 10, 25 eller 30 mg acitretin en gång dagligen i 2-4 veckor. Efter denna initiala fas kan det, i några fall, vara nödvändigt att öka dosen upp till max 75 mg acitretin per dag. Maxdosen bör inte överskridas.

Hos patienter med Dariers sjukdom kan 10 mg vara en lämplig startdos.

Dosen bör ökas med försiktighet eftersom isomorfa reaktioner kan uppstå.

Underhållsdosen ska justeras utifrån terapeutiskt svar och tolerabilitet. I allmänhet ger en daglig dos på 30 mg acitretin, under ytterligare 6-8 veckor, en optimal terapeutisk effekt på psoriasis. Vid keratiniseringssjukdom bör underhållsdosen hållas på så låg nivå som möjligt (om möjligt lägre än 10 mg acitretin om dagen). Under inga omständigheter ska dosen överskrida 30 mg acitretin per dag.

Behandling av patienter med psoriasis kan i allmänhet avslutas vid tillfredsställande sårhäkning. Långtidsbehandling av psoriasispatienter rekommenderas inte. Återfall behandlas på samma sätt.

Patienter med svår Dariers sjukdom kan kräva längre behandlingstid än 3 månader. Lägsta effektiva dos, som inte överskrider 50 mg/dag, bör ges.

Pediatrik population

Behandling av barn bör övervägas noggrant och ske endast då annan behandling varit ineffektiv eller olämplig. Daglig dos är ca 0,5 mg/kg kroppsvikt. Högre dos, upp till 1 mg/kg kroppsvikt, kan i vissa fall vara nödvändigt under en begränsad period. Maxdosen 35 mg per dag bör aldrig överskridas. Underhållsdosen bör hållas så låg som möjligt. Långtidsbehandling av barn rekommenderas inte.

Äldre

Dosrekommendationen är densamma som för andra vuxna.

Kombinationsbehandling

Om acitretin kombineras med andra behandlingsformer kan dosreduktion av acitretin vara nödvändigt beroende på terapeutiskt resultat. Annan dermatologisk behandling, särskilt med keratolytiska medel, bör i normalfallet avbrytas före administrering av acitretin. Om det är indicerat kan emellertid användning av topiska kortikosteroider, ditranol, PUVA, UVB eller vanlig mjukgörande salva fortsätta.

Ytterligare topikal behandling, inklusive rena hudvårdsprodukter, under behandling med acitretin måste diskuteras med läkaren.

Administreringssätt

Acitretin intas oralt.

Acitretin Orifarm kapslar bör intas tillsammans med måltid eller med mjölk (se avsnitt 5.2).

4.3 Kontraindikationer

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

- Överkänslighet mot den aktiva substansen, andra retinoider eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Graviditet och amning (se avsnitt 4.4 och 4.6).
- Nedsatt lever- och njurfunktion.
- Kroniskt onormalt förhöjda plasmalipidvärden.
- Eftersom både acitretin och tetracykliner kan ge ökat intrakraniellt tryck, 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 acitretin vilket gör att kombinationen är kontraindicerad (se avsnitt 4.5).
- Samtidig administrering av acitretin och 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

Acitretin Orifarm är en potent human teratogen som inducerar en hög frekvens av svåra och livshotande missbildningar.

Acitretin Orifarm är absolut kontraindicerat för:

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

Graviditetsförebyggande program

Detta läkemedel är TERATOGENT.

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

- Hon har utbredd psoriasis av företrädesvis pustulös och erythrodermisk typ eller invalidiserande pustulos och psoriasis på händer och fötter eller invalidiserande Dariers sjukdom (se avsnitt 4.1 ”Terapeutiska indikationer”).
- Möjlighet att bli gravid måste bedömas för alla kvinnliga patienter.
- Hon 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, under hela behandlingsperioden och under ytterligare 3 år efter behandlingens slut. Åtminstone ett mycket effektivt preventivmedel (dvs. i en användarberoende form) eller två kompletterande användarberoende preventivmedel ska användas.
- De individuella omständigheterna ska utvärderas i varje enskilt fall när preventivmedel ska väljas. Det är viktigt att involvera patienten i diskussionen för att säkerställa hennes engagemang och följsamhet med de valda åtgärderna.
- Även om hon har 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.
- 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 ett mycket säkert preventivmedel på ett konsekvent och korrekt sätt (dvs. en användarberoende form) eller två komplementära användarberoende former av preventivmedel, under minst 1 månad före behandlingen och fortsätta att använda ett effektivt preventivmedel under hela behandlingsperioden och under minst 3 år efter avslutande av behandlingen.
- Att ett negativt resultat från ett graviditetstest erhållits före, under tiden och periodvis i intervaller på 1-3 månader under en period på 3 år efter avslutad behandling. Datum för och resultaten från graviditetstesterna ska dokumenteras.

Om en kvinna som behandlas med acitretin blir gravid måste behandlingen avbrytas och patienten ska 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 en risk för svår och allvarlig missbildning hos fostret. Denna risk kvarstår tills produkten helt har eliminerats, vilket är inom 3 år efter avslutad behandling.

Preventivmedel

Kvinnliga patienter måste förses med omfattande information om att förhindra graviditet och bör remitteras till preventivmedelsrådgivning om de inte använder effektivt preventivmedel 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 ett effektivt preventivmedel (dvs. en användaroberoende form) eller två komplementära användarberoende former av preventivmedel. Preventivmedlet ska användas under minst 1 månad före behandlingen och fortsätta att användas under hela behandlingsperioden och under minst 3 år efter avslutad behandling, även hos patienter med amenorré.

När preventivmedlet ska väljas 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 preventivmedel och kort före den första förskrivningen av acitretin (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 amenorré) och preventivmedel. Vid behov ska ett uppföljande graviditetstest 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 Acitretin Orifarm till fertila kvinnor bör begränsas till 30 dagars behandling för att möjliggöra regelbunden uppföljning, inklusive graviditetstester och övervakning. Helst ska graviditetstest, utskrift av recept och expediering av Acitretin Orifarm ske samma dag.

Denna månadsvisa uppföljning gör det möjligt att säkerställa att regelbundna graviditetstester och övervakning genomförts 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 Acitretin Orifarm inte är tillräckligt hög för att associeras med de teratogena effekterna av Acitretin Orifarm. 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 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 fostret hos en gravid kvinna som får en blodtransfusion.

Utbildningsmaterial

För att hjälpa förskrivare, apotekspersonal och patienter att undvika fostere exponering för acitretin ska innehavaren av godkännande för försäljning tillhandahålla utbildningsmaterial för att förstärka varningarna för 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”.

Alkohol

Kvinnor i fertil ålder ska inte konsumera alkohol (i drycker, livsmedel eller läkemedel) under behandling med acitretin och under 2 månader efter avslutad acitretinbehandling då kliniska data har visat att etretinat kan bildas efter samtidigt intag av acitretin och alkohol. Etretinat är mycket teratogent och har en längre halveringstid (cirka 120 dagar) än acitretin. Preventivmedel och graviditetstest måste också tas i 3 år efter avslutad behandling med acitretin (se avsnitt 4.6 och 5.2).

På grund av risken för fostermisbildningar, får inte läkemedlet lämnas vidare till andra människor. Oanvända eller utgångna läkemedel ska återlämnas till apotek för omhändertagande.

Bloddonation

Kvinnor i fertil ålder får inte ta emot blod från patienter som behandlas med acitretin. Därför är blodgivning från en patient som behandlas med acitretin förbjuden under och tre år efter avslutad behandling med acitretin.

Leverfunktion

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 acitretin sättas ut. I sådana fall är det lämpligt att fortsätta att övervaka leverfunktionen under minst 3 månader (se avsnitt 4.8).

Triglycerider/kolesterol

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

Högriskpatienter

Hos patienter med diabetes, alkoholism, fetma, kardiovaskulära riskfaktorer eller störd lipidmetabolism och som genomgår behandling med acitretin, är det nödvändigt med tätare kontroller av serumvärden för lipider, glykemi och andra indikatorer för kardiovaskulär sjukdom, t ex blodtryck.

Hos diabetiker kan retinoider antingen förbättra eller försämra glukostoleransen. Blodsockerhalten måste 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.

Skelettförändringar hos vuxna och barn

Hos vuxna, särskilt äldre, som får långvarig behandling med acitretin, 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 risk/nyttoanalys. Det har förekommit enstaka rapporter av benförändringar hos barn, inklusive prematur epifysslutning, skelettal hyperostos och benförkalkning efter långvarig behandling med etretinat, liknande effekter kan förväntas med acitretin. Acitretinbehandling till barn rekommenderas därför inte om inte läkarens bedömning är att fördelarna signifikant överväger riskerna och om alla andra behandlingsalternativ misslyckats. I de undantagsfall sådan behandling inleds ska barnet kontrolleras regelbundet med avseende på avvikelser i muskel- och skelettutveckling och tillväxt. Alla symtom som tyder på möjliga benförändringar (begränsad

rörlighet, bensmärta) bör utredas noggrant. Så fort det medicinska tillståndet tillåter, ska acitretinbehandlingen utsättas.

Benign intrakraniell hypertension

Det har förekommit sällsynta rapporter om benign intrakraniell hypertension. Patienter med svår huvudvärk, illamående, kräkningar och synrubbningar ska avbryta behandlingen med acitretin omedelbart och hänvisas för neurologisk utvärdering och vård (se avsnitt 4.8).

UV-ljus

Effekterna av UV-ljus förstärks av 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.

Psyksiska störningar

Depression, försämring av befintlig depression, oro/ångest och humörsvängningar har rapporterats hos patienter som behandlats med systemiska retinoider, inklusive acitretin. Särskild försiktighet ska iaktas 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.

Försämrat mörkerseende

Då försämrat mörkerseende har rapporterats vid acitretinbehandling ska patienter informeras om denna möjliga biverkan och uppmanas att vara försiktiga vid bilkörning eller användning av fordon nattetid. Synrubbning bör följas upp noggrant (se avsnitt 4.7 och 4.8).

Kontaktlinser

På grund av torrhet i ögonen kan det bli omöjligt att använda kontaktlinser. Patienter som använder kontaktlinser bör exkluderas från behandling eller använda glasögon under hela behandlingen.

Andra varningar

Det bör betonas att för närvarande är inte alla konsekvenser av långtidsbehandling av acitretin kända.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Systemisk behandling med retinoider kan leda till ett ökat intrakraniellt tryck. Eftersom tetracykliner också kan orsaka en sådan tryckökning ska patienter inte behandlas samtidigt med acitretin och tetracyklin.

Ökad risk för hepatit har rapporterats vid samtidig behandling med etretinat och metotrexat. Därför bör kombinationen metotrexat och acitretin (en metabolit av etretinat) undvikas.

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

Produkter som endast innehåller en låg dos progesteron (minipiller) kan vara ett otillräckligt preventivmedel under acitretinbehandling, se avsnitt 4.6. Interaktioner med kombinerade östrogen-/gestagenpiller har inte iakttagits.

I en studie med friska frivilliga, ledde ett samtidigt intag av en engångsdos acitretin tillsammans med alkohol till bildandet av etretinat som är mycket teratogent. Mekanismen för denna metaboliska process har inte klarlagts, 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 acitretin, och under två månader efter avslutad behandling med acitretin (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Patienter ska avrådas från att samtidigt ta vitamin A eller andra retinoider på grund av risken för hypervitaminos A.

Ytterligare interaktioner mellan acitretin och andra ämnen (t ex digoxin, cimetidin) har hittills inte observerats.

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

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Acitretin är mycket teratogent och dess användning är kontraindicerad hos kvinnor som kan bli gravida under eller inom 3 år efter avslutad behandling. Risken att föda ett missbildat barn är exceptionellt hög om acitretin tas före eller under graviditeten, oavsett hur länge eller med vilken dos.

Acitretin såväl som vitamin A och andra retinoider kan orsaka missbildningar hos olika djurarters avkomma, även vid dosnivåer som rekommenderas till människa. Eftersom acitretin är teratogent hos djur vid humandosenivåer är acitretin absolut kontraindicerat under graviditet och kvinnor i fertil ålder får inte behandlas med acitretin om inte graviditet kan uteslutas (se avsnitt 4.3).

Vid behandling av fertila kvinnor med mycket svår eller invalidiserande klinisk status kan förskrivande läkare överväga behandling med acitretin, om inga andra behandlingsalternativ finns tillgängliga. Acitretin ska endast förskrivas av läkare med erfarenhet av systemiska retinoider, företrädesvis dermatologer, och som är medvetna om den teratogena risken förknippad med acitretinanvändning under graviditet.

Ombildning av acitretin till etretinat förstärks av alkohol. Bildandet, in vivo, av etretinat från acitretin vid samtidigt intag av alkohol kan inte uteslutas. Etretinat är också teratogent. Eftersom etretinat kan lagras i fettvävnad och har längre elimineringshalveringstid (120 dagar) än acitretin ska kvinnor i fertil ålder undvika alkohol under acitretinbehandlingen. Kvinnor i fertil ålder bör också använda preventivmedel i 3 år efter avslutad behandling.

Graviditet

Acitretin är kontraindicerat under graviditet (se avsnitt 4.3).

Amning

Acitretin är lipofilt och utsöndras i bröstmjolk. Amning ska avbrytas under behandling med acitretin (se avsnitt 4.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Minskat mörkerseende har rapporterats vid acitretinbehandling (se avsnitt 4.8). Patienter ska informeras om denna möjliga bieffekt och uppmanas att vara försiktiga vid bilkörning eller användning av fordon nattetid.

4.8 Biverkningar

Oönskade effekter ses hos de flesta patienter som får acitretin. Men oftast försvinner de när dosen minskas eller när läkemedlet sätts ut. En försämring av psoriasisymtomen ses ibland i början av behandlingsperioden. De vanligaste oönskade effekterna som observerats är symptom på hypervitaminos A, t ex torrhet i läppar, vilket kan lindras genom användande av en fet salva.

Rapporterade biverkningar av acitretin listas nedan efter organklass och frekvens.

Frekvenserna definieras som:

Mycket vanliga ($\geq 1/10$)

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

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

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

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 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 (konjunktivit, keratit, xeroftalmi), vilket kan leda till intolerans av kontaktlinser
Mindre vanliga	Dimsyn
Mycket sällsynta	Nattblindhet (se avsnitt 4.4), hornhinnesar
Öron och balansorgan Ingen känd frekvens	Nedsatt hörsel, tinnitus
Blodkärl Ingen känd frekvens	Rodnad, systemiskt kapillärläckage syndrom/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
Mycket sällsynta	Dysgeusi, rektal blödning
Lever och gallvägar Mindre vanliga	Hepatit
Mycket sällsynta	Gulsot

<p>Hud och subkutan vävnad</p> <p>Mycket vanliga</p> <p>Vanliga</p> <p>Mindre vanliga</p> <p>Ingen känd frekvens</p>	<p>Torra läppar, keilit (som kan utvecklas till ragader) torr hud, pruritus, alopeci, exfoliation (särskilt på handflator och fotsulor).</p> <p>Skör hud, klibbig hud, dermatit, försämrad hårkvalitet, sköra naglar, paronyki, erytem</p> <p>Ragader, bullös dermatit, ljuskänslighetsreaktion</p> <p>Pyogeniskt granulom, madaros, angiödem, urtikaria, förtunnad hud, exfolativ dermatit</p>
<p>Muskuloskeletala systemet och bindväv</p> <p>Vanliga</p> <p>Mycket sällsynta</p>	<p>Artralgi, myalgi</p> <p>Exostosis, skelettsmärta, underhållsbehandling kan resultera i progression av befintlig spinal hyperostos, i uppkomsten av nya hyperostotiska lesioner och i extraskeletal förkalkning, vilket har observerats vid långvarig systemisk behandling med retinoider (se avsnitt 4.4)</p>
<p>Allmänna symtom</p> <p>Vanliga</p>	<p>Perifera ödem</p>
<p>Undersökningar</p> <p>Mycket vanliga</p>	<p>Serumkolesterollhöjningar, ökade triglycerider i serum, onormala leverfunktionsvärden (inklusive transaminaser och alkaliska fosfater; förändringar som vanligtvis är övergående och reversibla) (se avsnitt 4.4) Hyperlipidemi. Vid behandling med höga doser acitretin ses reversibla höjningar av triglycerider och kolesterol i serum, särskilt hos högriskpatienter (patienter som lider av lipidmetabolismstörningar, diabetes mellitus, fetma, alkoholism) (se avsnitt 4.4). En medföljande risk för aterosgenes kan inte uteslutas om dessa tillstånd kvarstår.</p>

Pediatrisk population

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

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:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

I händelse av akut överdosering måste acitretin sättas ut omgående. Symtom på överdosering är identiska med akut hypervitaminos A, dvs. huvudvärk, yrsel, illamående eller kräkningar, dåsighet, irritabilitet och klåda. Särskild behandling är onödig på grund av låg akut giftighet av preparatet.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Retinoider för behandling av psoriasis. *ATC-kod*: D05BB02

Acitretin, den aktiva beståndsdel i Acitretin Orifarm, är en aromatisk analog till tretinoin och tillhör därmed gruppen retinoider. Acitretin är huvudmetabolit till etretinat. Acitretin har en normaliserande inverkan på keratiniseringsprocess, celdifferentiering och cellproliferation i huden. Den exakta verkningsmekanismen är ej känd. Effekten observeras vanligen först efter några veckors behandling. Långtidsdata är ej kända.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Maximal plasmakoncentration av acitretin uppnås 1 till 4 timmar efter administrering. När acitretin administreras med mat eller mjölk dubblas acitretins maximala plasmakoncentration (C_{max}) och exponering (AUC) jämfört med vid fasta, medan tiden till maximal plasmakoncentration (t_{max}) är den samma (se avsnitt 4.2). Efter oral administrering i samband med måltid är den absoluta biotillgängligheten 60 % med en stor interindividuell variabilitet (range 36-95%).

Distribution

Acitretin är starkt lipofilt och passerar snabbt till kroppsvävnad. Proteinbindningsgraden av acitretin är högre än 99 %. I djurstudier passerar acitretin över placentabariären i tillräckliga mängder för att orsaka fetala missbildningar. På grund av dess lipofilitet kan man anta att avsevärda mängder acitretin passerar över i bröstmjölke.

Metabolism

Acitretin metaboliseras via isomerisation till 13-cis-isomeren (cis acitretin), genom glukuronidation av sidokedjorna.

Eliminering

Multidosstudier av patienter i åldrarna 21-70 år visade en elimineringshalveringstid på ca 50 timmar för acitretin och 60 timmar för dess huvudsakliga metabolit i plasma, cis-acitretin, som också är teratogen. Baserat på den längsta elimineringshalveringstiden som observerats hos denna patientgrupp; för acitretin (96 timmar) och cis-acitretin (123 timmar), samt förutsatt lineär kinetik, kan mer än 99 % av läkemedlet förväntas vara eliminerat inom 36 dagar efter avslutad långtidsbehandling. Dessutom var plasmanivåerna av acitretin och cis-acitretin under mätbara nivåer vid analys (<6 ng/ml) inom 36 dagar efter avslutad behandling. Acitretin utsöndras helt i metabolitform, i ungefär lika stora delar via njurar och galla. Klinisk evidens har visat att etretinat kan bildas vid samtidigt intag av acitretin och alkohol. Etretinat är starkt teratogent och har en längre halveringstid (ca 120 dagar) än acitretin (se avsnitt 4.4, 4.5 och 4.6).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Acitretin har visat teratogena effekter hos djur, även i låga doser. Inga karcinogena, mutagena eller levertoxiska effekter har visats i djurstudier.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Kapselinnehåll:	Maltodextrin, mikrokristallin cellulosa, natriumaskorbat, dinatriumedetat, poloxamer
Kapselskal:	Gelatin, titandioxid (E171), röd järnoxid (E172), gul järnoxid (E172), svart järnoxid (E172)
Tryckfärg:	Shellack, titandioxid (E171), propylenglykol

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Blister av Alu-Alu (PA/Alu/PVC)

Förpackningar av kartong.

Förpackningsstorlekar:

10 mg: 50 och 100 hårda kapslar

25 mg: 30, 50 och 100 hårda kapslar

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Orifarm Generics A/S

Energivej 15, DK-5260 Odense S

Danmark

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

10 mg: 33560

25 mg: 33561

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

11.09.2017

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

02.05.2022