

VALMISTEYHTEENVETO

▼ 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

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 asitretiinia.

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

Asitretiinia voivat määrätä ainoastaan lääkärit, joilla on kokemusta systeemisten retinoidien käytöstä. Lääkärin pitää ymmärtää asitretiinihoitoon 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 asitretiinia 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

Annossuositukset 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, ditranolin, 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 yhdistelmähoidossa. 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 varotoimenpiteet.

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

Lääkkeen määrääjän on varmistettava seuraavat asiat:

- Potilas noudattaa edellä lueteltuja ehkäisyohjeita ja vahvistaa ymmärtäneensä ne riittävän hyvin.
- Potilas on hyväksynyt edellä luetellut ehdot.
- Potilas ymmärtää, että hänen on käytettävä keskeytyksettä ja oikealla tavalla yhtä erittäin tehokasta ehkäisymenetelmää (käyttäjistä riippumatonta menetelmää) tai kahta toisiaan täydentävää, käyttäjistä riippuvaista ehkäisymenetelmää vähintään 1 kuukauden ajan ennen hoidon aloittamista, koko hoidon ajan ja vähintään 3 vuoden ajan hoidon päätyttyä.
- Raskaustestin on oltava negatiivinen ennen hoidon aloittamista, hoidon aikana ja 1–3 kuukauden välein 3 vuoden ajan hoidon päättymisestä. Raskaustestien päivämäärät ja tulokset on dokumentoitava.

Jos potilas tulee raskaaksi asitretiinin käytön aikana, hoito on lopetettava ja potilas ohjattava teratologiaan erikoistuneelle tai siihen perehtyneelle lääkärille arviointia ja neuvontaa varten.

Jos potilas tulee raskaaksi hoidon päätyttyä, vaikeiden ja vakavien 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 asitretiinihoidon päättymisestä. Tämä koskee myös potilaita, joilla ei ole kuukautisia.

Ehkäisymenetelmästä päätettäessä naisen tilanne on arvioitava aina yksilöllisesti ja hänet on otettava mukaan päätöksentekoon, jotta hän sitoutuisi valitun ehkäisymenetelmän käyttöön.

Raskaustestit

Paikallisen käytännön mukaan suositellaan terveydenhuoltohenkilöstön valvonnassa tehtäviä raskaustestejä (minimiherkkyys 25 mIU/ml) seuraavasti:

Ennen hoidon aloittamista

Potilaalle on tehtävä terveydenhuoltohenkilöstön valvonnassa raskaustesti vähintään kuukauden kuluttua ehkäisymenetelmän käytön aloittamisesta ja juuri ennen (mieluiten muutama vuorokausi ennen) lääkkeen määräämistä. Näin varmistetaan, ettei potilas ole raskaana aloittaessaan asitretiinilääkityksen.

Seurantakäynnit

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 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 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 asitretiinihoidon aikana eivätkä 3 vuoteen hoidon päättymisen jälkeen, sillä sikiövaurioiden riski on olemassa, jos verensiirron saaja on raskaana.

Koulutusmateriaali

Auttaakseen lääkäreitä, apteekkihenkilökuntaa ja potilaita välttämään sikiön altistumista asitretiinille myyntiluvan haltija laatii koulutusmateriaalia. Koulutusmateriaali on laadittu asitretiinin teratogeenisuutta koskevien varoitusten tehostamiseksi, ja siinä neuvotaan ehkäisystä ennen hoidon aloittamista sekä annetaan ohjeita raskaustestien tarpeellisuudesta.

Lääkärin on annettava kaikille potilaille (sekä miehille että naisille) perusteelliset tiedot teratogeenisuusriskistä sekä raskaudenehkäisyohjelmassa määritellyistä tiukoista ehkäisyvaatimuksista.

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 hypertriglyseridemiatason 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 pitkäaikaiskäytön 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 aurinkosuojatuotteita.

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 piilolinsejä, 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

Asitre tiini 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 asitre tiinia otetaan ennen raskautta tai raskauden aikana riippumatta hoidon kestosta tai annostuksesta.

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

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

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

Raskaus

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

Imetys

Asitre tiini on lipofiilinen ja erittyy rintamaitoon. Asitre tiinihoidon aikana potilaiden ei tule imettää (katso kohta 4.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Asitre tiinilla on kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Hämäränäön heikentymistä on raportoitu asitre tiinihoidon aikana (katso kohta 4.8). Potilaille on kerrottava tästä mahdollisesta ongelmasta ja heitä on kehotettava 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.

Asitre tiiniin 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	Hyvänlaatuinen 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 / retinoinihappo-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)
Yleisoreet 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).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä 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 Kestoaika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

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

Pakkauskoot:
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

26.09.2019