

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Avitcid 0,025 % emulsiovoide

Avitcid 0,05 % emulsiovoide

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi gramma Avitcid 0,025 % emulsiovoidetta sisältää 0,25 mg tretinoiinia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

- setyylialkoholi 150 mg/g
- propyleeniglykoli 100 mg/g
- metyyliiparahydroksibentsoaatti (E218) 0,8 mg/g
- propyyliiparahydroksibentsoaatti (E216) 0,2 mg/g

Yksi gramma Avitcid 0,05 % emulsiovoidetta sisältää 0,5 mg tretinoiinia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

- setyylialkoholi 150 mg/g
- propyleeniglykoli 100 mg/g
- metyyliiparahydroksibentsoaatti (E218) 0,8 mg/g
- propyyliiparahydroksibentsoaatti (E216) 0,2 mg/g

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Emulsiovoide.

Valkoinen tai kellertävä, pehmeä homogeeninen emulsiovoide.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

- Acne vulgaris
- Ihon krooniset valovauriot
- Ihon hyperkeratoottiset tilat
- Iktyoosi
- Erythrodermia ichtyosiforme congenitum
- Darierin tauti.

4.2 Annostus ja antotapa

Aknen hoito

- Kasvojen aknen hoito aloitetaan yleensä miedolla voiteella (0,025 % emulsiovoide). Ensi kokeilu voi kestää muutaman tunnin illalla, jolloin lääke pestään pois ennen nukkumaanmenoa.
- Jos iho sietää valmistetta hyvin, siirrytään yön yli hoitoon. Hoitoväli valitaan yksilöllisesti. Sopiva väli voi olla esim. joka toinen yö parin viikon ajan siten, että valmistetta levitetään ohuelti iholle sen kuivuttua pesun jälkeen. Silmän ja suun ympäristän ohutta ihoa sekä limakalvoja tulee välttää.
- Hilseily, punoitus ja komedojen puhkeaminen finneiksi kuuluvat hoidon alkuvaiheeseen. Ne tasaantuvat 2–3 viikon kuluessa eikä niiden takia ole syytä keskeyttää hoitoa.
- Kun iho on tottunut tretinoiniin, voidaan siirtyä käyttämään voidetta joka ilta tai, jos teho

- tuntuu riittämättömältä, siirtyä vahvempaan voiteeseen (0,05 %).
- Hoitotulos alkaa näkyä selvemmin vasta 4–6 viikon kuluttua ja kehittyy paremmaksi seuraavien kuukausien kuluessa. Hoitotulosta ylläpidetään voitelemalla 1–2 kertaa viikossa.

Ihon kroonisten valovaurioiden hoito

- Herkkäihoisilla potilailla hoito aloitetaan 0,025 % emulsiovoiteella. Iho tottuu vähitellen tretinoiiniin, jolloin pitoisuutta voidaan tarvittaessa nostaa 0,05 %:iin. Kaikkien iho ei totu tretinoiiniärsytykseen. Silloin hoito joudutaan keskeyttämään.
- Ihoa voidellaan kerran päivässä iltaisin 6–12 kuukauden ajan, jonka jälkeen hoitotulosta ylläpidetään voitelemalla 1–3 kertaa viikossa. Mikäli iho ärtyy liikaa alkuvaiheessa, voidaan voitelutiheyttä harventaa.
- Silmäluomien, suupielen ja limakalvojen voitelua tulisi välttää niiden herkän ärtyvyyden takia.
- Tretinoiinin ohella tulee valovaurioita estää ja hoitaa välttämällä liiallista auringonsäteilyä sekä käyttämällä aurinkosuojavoiteita ja kosteusvoiteita.

Ihon liiallista sarveistumista aiheuttavien ihottumien hoito

- Voidetta levitetään ohuelti puhdistetuille, hoidettaville ihoalueille kerran vuorokaudessa.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- Akuutti ekseema hoitoalueella
- Raskaus (ks. kohta 4.6)
- Raskautta suunnittelevat naiset.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Ihon lievä punoitus ja kuoriutuminen ovat merkki hoidon vaikutuksesta. Liiallista ärsytystä tulee välttää. Jos hoidon aikana ilmenee ihon turvotusta ja rakkulanmuodostusta, valmisteiden käyttö tulee välittömästi keskeyttää.

Valmisteiden joutumista silmiin, suuhun, sieraimiin tai muille limakalvoille on varottava. Jos näin kuitenkin tapahtuu, on huuhdeltava perusteellisesti runsaalla vedellä. Kädet pitää pestä huolellisesti jokaisen voitelukerran jälkeen.

Voitelua ihottumaiselle tai rikkoutuneelle iholle (esim. mekaanisen ihokarvojenpoiston jälkeen) pitää välttää.

Iho voi hoidon aikana ärtyä tavallista herkemmin voimakkaasta tuulesta tai pakkasesta.

Hoidon aikana iho palaa herkästi auringonpaisteessa ja valohoidossa. Iho on syytä suojata auringossa ja välttää valohoitoja, kuten solariumia hoidon aikana. Voidetta ei pidä levittää auringon polttamalle iholle ennen kuin iho on kunnolla parantunut.

Riittävästä raskauden ehkäisystä on huolehdittava tretinoiinin käytön aikana (ks. kohta 4.6).

Avitcid sisältää apuaineina setyylialkoholia, propyleeniglykolia, metyyli parahydroksibentsoaattia ja propyyli parahydroksibentsoaattia, jotka voivat aiheuttaa paikallisia ihoreaktioita (esim. kosketusihottumaa), ihoärsytystä ja allergisia reaktioita (mahdollisesti viivästyneitä).

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Paikallisesti käytetystä tretinoiinista imeytyy noin 5 %. Paikallisen bentsoyyliperoksidin samanaikaista käyttöä tulisi välttää, koska se inaktivoi tretinoiinin. Puolen vuorokauden tai vuorokauden väliajoin tapahtuva vuorottelu on mahdollista.

Sisäisen isotretinoiinin kanssa tretinoiinia ei pidä käyttää, koska ihon kuivumis- ja ärsytysvaikutus korostuu liikaa.

Tretinoiinin on kuvattu lisänneen perkutaanisen minoksidiliin imeytymistä lisäämällä stratum corneumin permeabiliteettia.

Hoidon aikana on syytä välttää voimakkaasti ihoa kuivattavia tai kuorivia kosmetiikkatuotteita. Kemiallisia ihokarvanpoistoaineita tai -vahaa ei pidä käyttää hoidettavalla ihoalueella.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Suun kautta otettavat retinoidit on yhdistetty synnynnäisiin epämuodostumiin. Kun paikallisesti käytettäviä retinoideja käytetään valmistetietojen mukaisesti, niiden systeemisen altistuksen oletetaan olevan vähäinen, sillä imeytyminen ihon kautta on minimaalista. Yksittäiset tekijät (kuten vaurioitunut iho tai valmisteen liikkäyttö) voivat kuitenkin suurentaa systeemistä altistusta.

Raskaus

Avitcid-emulsiovoide on vasta-aiheinen raskauden aikana ja raskautta suunniteltaessa (ks. kohta 4.3).

Riittävästä raskauden ehkäisystä on huolehdittava tretinoiinin käytön aikana. Jos potilas käyttää valmistetta raskauden aikana tai tulee raskaaksi hoidon aikana, hoito on lopetettava.

Imetys

Tretinoiinin erittymisestä ihmisen rintamaitoon ei ole tutkimuksia eikä täsmällisiä suosituksia voida tämän vuoksi antaa.

Paikallisesti käytettynä tretinoiini imeytyy kuitenkin hyvin vähäisessä määrin äidin elimistöön (ks. kohta 5.2). Lapsen kohdistuvat haittavaikutukset rintaruokinnan aikana ovat siten varsin epätodennäköisiä.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Avitcid-emulsiovoiteen ei tiedetä vaikuttavan ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Haittavaikutusten yleisyyden luokat 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)

	Yleinen	Melko harvinainen
Iho ja ihonalainen kudos	Ohimenevä pistelyntunne, punoitus, kutina, ihon kuivuminen, ihon lievä kuoriutuminen, lämmön tunne. Herkkäihoisilla voi ilmetä ihon turvotusta ja rakkulanmuodostusta.	Ohimenevä hypo- ja hyperpigmentaatio

UV-valo ärsyttää Avitcid-hoidon kuivattamaa ihoa tavallista herkemmin.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Läkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Avitcid-emulsiovoiteen liian tiheään toistettu tai liian vahvan voiteen käyttö voi aiheuttaa voimakasta punoitusta ja ihon kuoriutumista. Myös rakkulanmuodostusta ja rupeutumista voi esiintyä. Yliannostuksen hoitona on valmisteen käytön keskeyttäminen.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Retinoidit, ATC-koodi: D10AD01.

Akne ja ihon hyperkeratoottiset tilat

Tretinoiini (all-trans-retinolihapo, A-vitamiinihapo) on A-vitamiinin fysiologinen metaboliitti. Se stimuloi follikulaaristen ja muiden ihon epiteelisolujen kehittymistä, vaikuttaa niiden sarveistumiseen sekä vähentää niiden koheesiota. Tämän seurauksena tretinoiini irrottaa jo muodostuneita komedoja ja ehkäisee uusien muodostumista. Tretinoiinin keratolyttiset ominaisuudet vaikuttavat ilmeisesti osaltaan sen tehoon iktyoottisissa ihotaudeissa. Tretinoiinin vaikutuksista molekyyllitasolla tiedetään vähän. Marsuilla tehdyissä tutkimuksissa paikallisesti annetun 1 % ja 3 % tretinoiinoivoiteen huomattavin vaikutus epidermikseen on ollut normaalin keratinisaation inhibitio ja proliferatiivisen aktiiviteetin lisääntyminen.

Ihon krooniset valovauriot

Tretinoiinin on osoitettu korjaavan sekä epidermiksen että dermiksen kroonisia valovaurioita. Vaurioalueen orvaskeden solujen järjestäytyminen parantuu ja epidermis sekä stratum corneum paksunevat. Epidermiksen alla tapahtuu dermiksen yläosan kollageenin uudistumista, mikä voi johtua epidermiksen TGF-beta-kasvutekijän lisääntymisestä tretinoiinin vaikutuksesta. Retinoideilla on antikarsinogeenisia ominaisuuksia ja ne normalisoivat transformoitujen solujen kasvua ja morfologiaa ja vähentävät premalignien aktiinkeratoosien määrää pitkäaikaiskäytössä.

5.2 Farmakokineetiikka

Iholle levitetystä tretinoiinista imeytyy noin 5 %, ja alle 2 % sen metaboliiteista on havaittavissa virtsasta ja ulosteista kerta-annoksen tai toistuvien antojen jälkeen. Iholle annon jälkeen huippupitoisuudet plasmassa ovat selvästi endogeenisten retinoidien pitoisuuksia alhaisempia. Tretinoiini sitoutuu plasman albumiiniin ja muihin plasman proteiineihin. Tretinoiini metaboloituu nopeasti maksassa 13-cis-retinolihapoksi (isotretinoiini), glukuronihappokonjugaateiksi sekä tauriiniiksi. Sen konjugoitumis- ja hajoaamistuotteet erittyvät sappeen, virtsaan ja ulosteeseen.

Tretinoiinin vähäisen imeytymisen vuoksi potilaan ikä tai samanaikaiset sairaudet eivät vaikuta olennaisesti lääkeaineen farmakokineetiikkaan.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Hiirillä tehdyt kokeet ovat osoittaneet, että tretinoiini voi joko vähentää tai lisätä UV-säteilyn aiheuttamia ihosyöpätapauksia. Tretinoiinin on havaittu parantavan suurten UV-säteilyannosten aiheuttamia dermoksen histologisia muutoksia karvattomissa hiirissä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

All-*rac*- α -tokoferyylisetaatti
Setyylialkoholi
Setyylipalmitaatti
Propyleeniglykoli
Natriumlauryylisulfaatti
Metyyliparahydroksibentsoaatti (E218)
Propyyli parahydroksibentsoaatti (E216)
Puhdistettu vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä huoneenlämmössä (15–25 °C).

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko

Alumiinipurso ja polypropeenikorkki; 50 g.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Orion Corporation
Orionintie 1
02200 Espoo

8. MYYNTILUVAN NUMERO

0,025 % emulsiovoide: 11019
0,05 % emulsiovoide: 7177

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

0,025 % emulsiovoide

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 09.08.1993
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 1.10.2009

0,05 % emulsiovoide

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 07.01.1976
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 1.10.2009

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

30.6.2020

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Avitcid 0,025 % kräm

Avitcid 0,05 % kräm

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Ett gram Avitcid 0,025 % kräm innehåller 0,25 mg tretinoin.

Hjälpämnen med känd effekt:

- cetylalkohol 150 mg/g
- propylenglykol 100 mg/g
- metylparahydroxibensoat (E218) 0,8 mg/g
- propylparahydroxibensoat (E216) 0,2 mg/g

Ett gram Avitcid 0,05 % kräm innehåller 0,5 mg tretinoin.

Hjälpämnen med känd effekt:

- cetylalkohol 150 mg/g
- propylenglykol 100 mg/g
- metylparahydroxibensoat (E218) 0,8 mg/g
- propylparahydroxibensoat (E216) 0,2 mg/g

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Kräm.

Vit eller gulaktig, mjuk, homogen kräm.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

- *Acne vulgaris*
- Hudens kroniska ljusskador
- Hudens hyperkeratotiska tillstånd
- Iktyos
- *Erythrodermia ichthyosiforme congenitum*
- Dariers sjukdom.

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandling av akne

- Behandling av akne i ansiktet inleds vanligtvis med en mild kräm (0,025 % kräm). Första behandlingsförsöket kan vara några timmar på kvällen, varefter krämen tvättas bort innan man lägger sig.
- Om huden tål preparatet väl kan man övergå till behandling som sker under natten. Tidsintervallet mellan behandlingarna väljs individuellt. Passlig tid mellan behandlingarna kan vara t.ex. varannan natt under ett par veckors tid så att preparatet appliceras som ett tunt lager på huden efter att huden tvättats och torkat. Den tunna huden runt ögonen och munnen samt

slemhinnorna ska undvikas.

- I början av behandlingen uppträder normalt fjällning och rodnad och pormaskarna börjar uppträda som finnar. Dessa effekter avtar inom 2–3 veckor och utgör ingen anledning till att avbryta behandlingen.
- Då huden vant sig vid tretinoin kan man övergå till att använda krämen varje kväll. Om effekten verkar otillräcklig kan man övergå till en starkare kräm (0,05 %).
- Resultat av behandlingen börjar märkas tydligare först efter 4–6 veckor och resultatet förbättras under de påföljande månaderna. Behandlingsresultatet upprätthålls genom applicering av krämen 1–2 gånger i veckan.

Behandling av hudens kroniska ljusskador

- För patienter med känslig hud inleds behandlingen med 0,025 % krämen. Huden vänjer sig så småningom vid tretinoin, varvid koncentrationen vid behov kan höjas till 0,05 %. Allas hud vänjer sig inte vid tretinoinirritationen. I sådana fall måste behandlingen avbrytas.
- Krämen appliceras en gång per dag på kvällen i 6–12 månaders tid, varefter behandlingsresultatet upprätthålls genom 1–3 appliceringar per vecka. Om huden irriteras för mycket i början av behandlingen, kan behandlingsfrekvensen minskas.
- Applicering av krämen på ögonlocken, mungiporna och slemhinnorna ska undvikas p.g.a. att de lätt irriteras.
- I samband med tretinoin ska ljusskador förhindras och vårdas genom att undvika för mycket solljus och genom att använda solskyddssalvor och fuktighetssalvor.

Behandling av eksem som förorsakar kraftig hornämnesbildning

- Krämen appliceras en gång per dygn som ett tunt lager på rengjord hud på de områden som ska behandlas.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
- Akut eksem på det behandlade området
- Graviditet (se avsnitt 4.6)
- Kvinnor som planerar graviditet.

4.4 Varningar och försiktighet

En lindrig rodnad och fjällning av huden är ett tecken på behandlingens effekt. För stark irritation ska undvikas. Om svullnad av huden och blåsbildning förekommer under behandlingen, ska användningen av preparatet avslutas omedelbart.

Man ska undvika att få preparatet i ögonen, munnen, näsborrarna eller andra slemhinnor. Om detta ändå sker ska stället sköljas noggrant med mycket vatten. Händerna ska tvättas ordentligt efter varje applicering.

Applicering av krämen ska undvikas på eksematisk eller skadad hud (t.ex. efter mekanisk hårborttagning).

Under användningen av tretinoin kan huden irriteras mer än vanligt av stark vind eller köld.

Under behandlingen kan huden brännas lätt i solen och i ljusbehandling. Huden ska skyddas från solen och ljusbehandling, såsom solarium, ska undvikas under behandlingen. Krämen ska inte appliceras på hud som bränts i solen förrän huden är helt läkt.

Man ska försäkra sig om ett tillräckligt skydd mot graviditet under behandlingen (se avsnitt 4.6).

Som hjälpämnen innehåller Avitcid cetylalkohol, propylenglykol, metylparahydroxibensoat och propylparahydroxibensoat, vilka kan ge lokala hudreaktioner (t.ex. kontakteksem), hudirritation och allergiska reaktioner (eventuellt fördröjda).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Ungefär 5 % av lokalt administrerat tretinoin absorberas. Samtidig användning av lokalt bensoylperoxid bör undvikas, eftersom det inaktiverar tretinoin. Turvis applicering med ett halvt eller ett dygns mellanrum är möjligt.

Tretinoin ska inte användas tillsammans med invärtes isotretinoin, eftersom den torkande och irriterande effekten på huden förstärks för mycket.

Tretinoin har visat sig öka absorptionen av perkutan minoxidil genom att öka permeabiliteten av *stratum corneum*.

Under behandlingen ska användningen av kosmetika med en starkt torkande eller exfolierande effekt av huden undvikas. Kemiska produkter för hårborttagning eller hårborttagningsvax ska inte användas på det behandlade hudområdet.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Orala retinoider har förknippats med medfödda missbildningar. När lokalt administrerade retinoider används i enlighet med produktinformationen, förväntas deras systemiska exponering vara liten, eftersom absorptionen genom huden är minimal. Enstaka faktorer (såsom skadad hud eller överflödigt användning av preparatet) kan trots allt öka den systemiska exponeringen.

Graviditet

Avitcid-krämen är kontraindicerad under graviditet och vid planering av graviditet (se avsnitt 4.3).

Man ska försäkra sig om ett tillräckligt skydd mot graviditet under användningen av tretinoin. Om patienten använder preparatet under graviditeten eller blir gravid under behandlingen ska behandlingen avslutas.

Amning

Det finns inga studier om tretinoinets utsöndring i bröstmjolk hos människan. Därför kan inga exakta rekommendationer ges.

Lokalt administrerad tretinoin absorberas ändå i mycket små mängder i moderns kropp (se avsnitt 5.2). Biverkningar riktade mot barnet under amning är därmed mycket osannolika.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Avitcid-krämen har inga kända effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Biverkningarnas frekvensklasser är definierade enligt följande:

Mycket vanliga ($\geq 1/10$)

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

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

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

Mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$)

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

	Vanliga	Mindre vanliga
Hud och subkutan vävnad	Övergående stickande känsla, rodnad, klåda, torr hud, lindrig fjällning av hud, värmekänsla. Hos personer med känslig hud kan svullnad av huden och blåsbildning förekomma.	Övergående hypo- och hyperpigmentering.

Hud som blivit torrare av Avitcid-behandlingen irriteras lättare än normalt av UV-ljus.

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

Användning av Avitcid-krämen för ofta eller användning av en för stark kräm kan orsaka stark rodnad och exfoliering av huden. Också blås- och skorvbildning kan förekomma. Överdoser behandlas genom att avsluta användningen av preparatet.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Retinoider för utvärtes behandling mot akne, ATC-kod: D10AD01.

Akne och hudens hyperkeratotiska tillstånd

Tretinoin (all-trans-retinoinsyra, A-vitaminsyra) är en fysiologisk metabolit av A-vitamin. Det stimulerar utvecklingen av follikulära och andra epitelceller i huden, påverkar deras keratinisering och minskar deras kohesion. Till följd av detta avlägsnar tretinoin pormaskar som redan bildats och förhindrar bildningen av nya pormaskar. De keratolytiska egenskaperna av tretinoin verkar uppenbarligen på dess effekt på iktyoser. Man vet lite om effekterna av tretinoin på molekylär nivå. I undersökningar gjorda på marsvin var den mest märkbara effekten på epidermis av lokalt administrerad 1- och 3-procentig tretinoinkräm inhibering av normal keratinisering och en ökning av den proliferativa aktiviteten.

Hudens kroniska ljusskador

Tretinoin har påvisats läka kroniska ljusskador i både epidermis och dermis. Organiseringen av cellerna i epidermis på det skadade området förbättras, och både epidermis och *stratum corneum* blir tjockare. Under epidermis sker förnyelse av kollagen på dermis yttersta del, vilket kan bero på en ökning av epidermis TGF-beta-tillväxtfaktor orsakad av tretinoin. Retinoider har antikarcinogena egenskaper och de normaliserar tillväxten och morfologin av transformerade celler och minskar mängden premaligna aktinkeratoser vid långvarigt bruk.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Ungefär 5 % av tretinoin som applicerats på huden absorberas, och mindre än 2 % av dess metaboliter kan upptäckas i urinen och avföringen efter en engångsdos eller upprepade doser. De maximala koncentrationerna i plasman är betydligt mindre efter administrering på huden än koncentrationerna av endogena retinoider. Tretinoin binder sig till plasmans albumin och andra plasmaproteiner. Tretinoin metaboliseras snabbt i levern till 13-cis-retinoinsyra (isotretinoin), glukuronsyrakonjugater samt taurin. Dess konjugerings- och sönderfallsprodukter utsöndras i galla, urin och avföring.

Patientens ålder eller samtidiga sjukdomar påverkar inte väsentligt läkemedlets farmakokinetik på grund av den obetydliga absorptionen av tretinoin.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Undersökningar gjorda på möss har påvisat att tretinoin antingen kan minska eller öka fall av hudcancer som orsakats av UV-strålning. Det har upptäckts att tretinoin läker histologiska förändringar i dermis som orsakats av stora doser av UV-strålning hos hårlösa möss.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

All-*rac*- α -tokoferylacetat
Cetylalkohol
Cetylpalmitat
Propylenglykol
Natriumlaurilsulfat
Metylparahydroxibensoat (E218)
Propylparahydroxibensoat (E216)
Vatten, renat

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid rumstemperatur (15–25 °C).

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Aluminiumtub och polypropenkork; 50 g.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Orion Corporation
Orionvägen 1

FI-02200 Esbo
Finland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

0,025 % krämen: 11019
0,05 % krämen: 7177

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

0,025 % krämen

Datum för det första godkännandet: 09.08.1993
Datum för den senaste förnyelsen: 1.10.2009

0,05 % krämen

Datum för det första godkännandet: 07.01.1976
Datum för den senaste förnyelsen: 1.10.2009

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

30.6.2020