

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Toctino 10 mg kapselit, pehmeä

Toctino 30 mg kapselit, pehmeä

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kapseli sisältää 10 mg tai 30 mg alitretinoiinia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

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

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

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

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

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kapseli, pehmeä

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

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

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

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

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

4.2 Annostus ja antotapa

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

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

Toctino-kapseleiden suositeltu aloitusannos on 30 mg kerran vuorokaudessa. Annoksen pienentämistä 10 mg:aan kerran vuorokaudessa voidaan harkita, jos potilaalla esiintyy häiritseviä haittavaikutuksia 30 mg annosten yhteydessä. Tutkimuksissa, joissa tutkittiin 10 mg:n ja 30 mg:n päivittäisiä annoksia, kummatkin annokset tehosivat tautiin. 30 mg:n annoksella oli nopeampi vaste ja suurempi vasteprosentti. 10 mg:n päivittäiseen annokseen liittyi vähemmän haittavaikutuksia (ks. kohta 5.1).

Hoitojakson pituus

Toctino-hoitojakso voi olla 12–24 viikkoa vasteen mukaan. Hoidon keskeyttämistä suositellaan potilailla, joilla on täysin tai lähes terveet kädet ennen kuin 24 viikkoa on kulunut (ks. kohta 5.1). Hoidon keskeyttämistä on myös harkittava, jos potilaan sairaus on edelleen vaikea ensimmäisten 12 yhtäjaksoisen hoitoviikon jälkeen.

Hoidon uusiminen

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

Antotapa

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

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

Pediatriset potilaat

Toctino-kapseleita ei suositella alle 18-vuotiaille potilaille.

Munuaisten vajaatoiminta

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

Toctinoa ei suositella käytettäväksi potilailla, joilla on keskivaikea munuaisten vajaatoiminta, koska tietoa ei ole riittävästi /ks. kohta 5.2).

Annostusta tai annosteluväliä ei tarvitse muuttaa potilailla, joilla on lievä munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 5.2).

Maksan vajaatoiminta

Toctino on vasta-aiheinen potilaille, joilla on maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.3).

Iäkkäät

Annostusta tai annosteluväliä ei tarvitse muuttaa yli 65-vuotiaille potilaille (ks. kohta 5.2).

4.3 Vasta-aiheet

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

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

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

Toctino on vasta-aiheinen imettäville äideille.

Toctino on myös vasta-aiheinen potilailla, joilla on

- maksan vajaatoiminta
- vaikea munuaisten vajaatoiminta
- kontrolloimaton hyperkolesterolemia
- kontrolloimaton hypertriglyseridemia
- kontrolloimaton hypotyreoosi
- A-hypervitamiinoosi
- yliherkkyys joko alitretinoiinille tai muulle retinoidille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille, varsinkin pähkinä- tai soija-allergiatapauksissa

- samanaikainen tetrasykliinihoito (ks. kohta 4.5).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Teratogeenisuus

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

Toctino on ehdottoman vasta-aiheinen

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

Raskaudenehkäisyohjelma

Tämä lääkevalmiste on TERATOGEENINEN.

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

- Toctino on tarkoitettu aikuisille, joilla on vaikea krooninen käsi-ihottuma, joka ei reagoi paikalliseen hoitoon vahvoilla kortikosteroideilla (ks. kohta 4.1).
- Raskaaksi tulon mahdollisuus on arvioitava jokaisen naispotilaan kohdalla.
- Nainen ymmärtää teratogeenisen riskin.
- Nainen ymmärtää tiukan, kuukausittaisen seurannan tarpeen.
- Nainen ymmärtää tehokkaan ehkäisyn tarpeen ja suostuu käyttämään tehokasta ehkäisymenetelmää keskeytyksettä 1 kuukauden ajan ennen hoidon aloittamista, koko hoidon ajan ja 1 kuukauden ajan hoidon päätyttyä. Käytössä on oltava vähintään yksi erittäin tehokas ehkäisymenetelmä (käyttäjistä riippumaton menetelmä) tai kaksi toisiaan täydentävää, käyttäjistä riippuvaista ehkäisymenetelmää.
- Ehkäisymenetelmästä päätettäessä naisen tilanne on arvioitava aina yksilöllisesti ja hänet on otettava mukaan päätöksentekoon, jotta hän sitoutuisi valitun ehkäisymenetelmän käyttöön.
- Naisen on noudatettava kaikkia tehokasta ehkäisyä koskevia ohjeita, vaikka hänellä ei olisi kuukautisia.
- Naiselle on kerrottu ymmärrettävästi raskauden mahdollisista seurauksista ja siitä, että hänen on otettava viipymättä yhteys lääkäriin, mikäli raskauden riski on olemassa tai hän saattaa olla raskaana.
- Nainen ymmärtää säännöllisten raskaustestien tarpeen ja suostuu niihin ennen hoidon aloitusta, mieluiten kuukausittain hoidon aikana ja 1 kuukauden kuluttua hoidon päättymisestä.
- Nainen vahvistaa ymmärtäneensä alitretinoiinin käyttöön liittyvät vaarat ja tarpeelliset 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 1 kuukauden ajan hoidon päätyttyä.
- Raskaustestin on oltava negatiivinen ennen hoidon aloittamista, hoidon aikana ja 1 kuukauden kuluttua hoidon päättymisestä. Raskaustestien päivämäärät ja tulokset on dokumentoitava

Jos potilas tulee raskaaksi alitretinoiinin käytön aikana, hoito on lopetettava ja potilas ohjattava teratologiaan erikoistuneelle tai siihen perehtyneelle 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 eli kuukauden kuluessa hoidon päättymisestä.

Ehkäisy

Naispotilaalle on annettava perusteelliset tiedot raskauden ehkäisystä, ja hänet on ohjattava ehkäisyneuvontaan, mikäli hän ei käytä tehokasta ehkäisyä. Jos lääkkeen määräävä lääkäri ei pysty näitä tietoja antamaan, potilas on ohjattava asianmukaiselle terveydenhuollon ammattilaiselle.

Mikäli naispotilas voi tulla raskaaksi, hänen on käytettävä vähintään yhtä erittäin tehokasta ehkäisymenetelmää (käyttäjistä riippumaton menetelmä) tai kahta toisiaan täydentävää, käyttäjästä riippuvaista ehkäisymenetelmää. Ehkäisyä on käytettävä vähintään 1 kuukauden ajan ennen hoidon aloittamista, koko hoidon ajan ja vähintään 1 kuukauden ajan alitretinoiini-hoidon päättymisestä. Tämä koskee myös potilaita, joilla ei ole kuukautisia.

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

Raskaustestit

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

Ennen hoidon aloittamista

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

Seurantakäynnit

Seurantakäynnit on järjestettävä säännöllisesti, mieluiten kuukausittain. Kuukausittaisten terveydenhuoltohenkilöstön valvonnassa tehtävien raskaustestien tarve on arvioitava paikallisen käytännön mukaisesti ottaen huomioon potilaan seksuaalisen aktiivisuuden, ehkäisymenetelmän ja lähiajan 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 vielä yksi raskaustesti 1 kuukauden kuluttua hoidon päättymisestä.

Määräys- ja toimittamisrajoitukset

Naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, Toctino-valmistetta on hyvä määrätä kerrallaan enintään 30 vuorokaudeksi, jotta säännöllinen seuranta raskaustesteineen toteutuisi. Ihanteellisessa tilanteessa raskaustestin tekeminen, valmisteiden määrääminen ja Toctino-valmisteen toimittaminen tapahtuvat samana päivänä.

Kuukausittaisen seurannan ansiosta varmistetaan raskaustestien ja seurannan säännöllisyys ja se, ettei potilas ole raskaana ennen seuraavaa lääkkeenottojaksoa.

Miespotilaat

Saatavilla olevan tiedon mukaan odottavan äidin altistus Toctino-valmistetta saavan miehen siemennesteen kautta ei ole riittävä, jotta se aiheuttaisi teratogeenisuutta. Ei-kliinisten havaintojen perusteella miehen hedelmällisyys voi heikentyä Toctino-hoidon vaikutuksesta (ks. kohta 5.3).

Miespotilaita on muistutettava siitä, etteivät he saa antaa lääkettään kenellekään muulle, etenkin naisille.

Muut varotoimet

Potilaita on muistutettava siitä, etteivät he saa missään tapauksessa antaa tätä lääkevalmistetta kenellekään muulle ja että kaikki käyttämättä jääneet kapselit on palautettava apteekkiin hoidon päätyttyä.

Potilaat eivät saa luovuttaa verta alitretinoiini-hoidon aikana eivätkä kuukauteen hoidon päättymisen jälkeen, sillä sikiövaurioiden riski on olemassa, jos verensiirron saaja on raskaana.

Koulutusmateriaali

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

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

Psyykkiset häiriöt

Systeemisillä retinoideilla, mukaan lukien alitretinoiini, hoitoa saaneilla potilailla on ilmoitettumasennusta, masennuksen pahenemista, ahdistuneisuutta, taipumusta aggressiivisuuteen, mielialanvaihtelua, psykoottisia oireita ja hyvin harvinaisissa tapauksissa itsemurha-ajatuksia, itsemurhayrityksiä ja itsemurhia (ks. kohta 4.8). Erityistä varovaisuutta on noudatettava potilailla, joilla on ollut masennusta, ja kaikkia potilaita on seurattava masennusoireiden varalta ja heidät on tarvittaessa ohjattava asianmukaiseen hoitoon. Potilailta on tiedusteltava psyykkisistä häiriöistä, masennuksesta ja mielialan muutoksista ennen Toctino-hoidon aloittamista ja jokaisella käynnillä hoidon aikana. Potilaiden tulee lopettaa Toctinon käyttö, jos heillä ilmenee masennusta, mielialahäiriöitä, psykoosia tai aggressiivisuutta. Toctino-hoidon lopettaminen ei kuitenkaan välttämättä lievitä oireita riittävästi, ja siksi tarkemmat psykiatriset tai psykologiset arvioinnit voivat olla tarpeen. Perheen ja ystävien tietoisuus asiasta voi olla hyödyksi mahdollisen mielenterveysongelman havaitsemisessa.

UV-valo

Retinoidihoito tehostaa UV-valon vaikutuksia. Tämän takia potilaiden tulisi välttää liiallista altistumista auringonvalolle ja solariumin valvomaton käyttöä. Tarvittaessa potilaan tulisi käyttää auringonsuojatuotetta, jonka suojakerroin (SPF) on vähintään 15.

Iho ja ihonalainen kudος

Jos potilaan iho ja huulet ovat kuivat, häntä on kehoitettava käyttämään ihoa kosteuttavia voiteita ja huulirasvaa.

Tuki- ja liikuntaelimistön ja sidekudosten häiriöt

Muihin systeemisiin retinoidihoitoihin on liitetty luumuutoksia, kuten ennenaikainen epifyysilinjan sulkeutuminen, hyperostoosi sekä jänteiden ja nivelsiteiden kalkkiutuminen.

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

Silmäsairaudet

Alitretinoiinihoitoon on yhdistetty kuivasilmäisyyttä. Oireet yleensä paranevat hoidon lopettamisen jälkeen. Kuivasilmäisyyttä voi helpottaa käyttämällä silmävoidetta tai keinokyyneleitä. Piilolinssien sietokyvyttömyyttä voi esiintyä, mikä voi edellyttää silmälasien käyttöä hoidon aikana. Systemisillä retinoideilla annettuun hoitoon on liittynyt sarveiskalvosamentumaa ja sarveiskalvotulehdusta. Alitretinoiinihoitoa saaneilla on havaittu hämäränäön heikkenemistä. Tällaiset vaikutukset häviävät yleensä hoidon keskeyttämisen jälkeen.

Jos potilaalla on näköhäiriöitä, hänet tulisi ohjata silmälääkärille. Alitretinoiinihoidon lopettaminen saattaa olla tarpeen.

Hyvänlaatuinen kallonsisäinen hypertensio

Systeemiseen retinoidihoitoon, alitretinoiini mukaan lukien, on yhdistetty hyvänlaatuinen kallonsisäinen hypertensio, johon on joskus liittynyt tetrasykliinien samanaikainen käyttö (ks. kohta 4.3 ja kohta 4.5). Hyvänlaatuisen kallonsisäisen hypertension oireita ja merkkejä ovat päänsärky, pahoinvointi ja oksentelu, näköhäiriöt ja papillaedeema. Potilaiden, joilla esiintyy hyvänlaatuisen kallonsisäisen hypertension oireita, tulee lopettaa välittömästi alitretinoiinin käyttö.

Lipidiaineenvaihdunta

Alitretinoiiniin on yhdistetty plasman kolesteroli- ja triglyseridiarvojen kohoaminen. Seerumin kolesteroli- ja triglyseridiarvoja (paastoarvoja) on seurattava. Alitretinoiinin käyttö tulee keskeyttää, jos hypertriglyseridemia ei pysy hyväksytyllä tasolla.

Pankreatiitti

Toctino-hoito on keskeytettävä, jos ilmenee haimatulehduksen oireita (ks. kohta 4.8) Triglyseridiarvoihin, jotka ovat yli 800 mg/dl (9 mmol/l), on joskus yhdistetty akuutti haimatulehdus, joka voi olla kuolemaan johtava.

Kilpirauhastoiminta

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

Maksa- ja sappihäiriöt

Muihin systeemisiin retinoidihoitoihin on yhdistetty maksan transaminaasien ohimenevä ja palautuva suureneminen. Jos transaminaasitasojen kohoaminen on pitkäaikaista ja kliinisesti merkittävää, annoksen pienentämistä tai hoidon lopettamista on harkittava.

Ruoansulatuskanavan häiriöt

Systeemisten retinoidien, myös alitretinoiinin, käyttöön on liittynyt tulehduksellista suolistosairautta (paikallinen ileiitti mukaan lukien) potilailla, joilla ei ole aiemmin ollut suolistosairauksia. Jos potilaalla on vaikea ripuli, tulehduksellisen suolistosairauden diagnoosia on harkittava ja alitretinoiinihoito on lopetettava heti.

Allergiset reaktiot

Systeemisten retinoidien käytön yhteydessä, toisinaan aiemmin tapahtuneen paikallisen retinoidialtistuksen jälkeen, on raportoitu harvinaisina tapauksina anafylaktisia reaktioita. Allergisia ihoreaktioita on raportoitu harvoin. Vakavaa allergista vaskuliittia, johon liittyy usein purppuraa (mustelmia ja punaisia laikkuja iholla) raajoissa ja oireita muuallakin kuin ihossa, on raportoitu. Vaikeat allergiset reaktiot edellyttävät hoidon keskeyttämistä ja potilaan tilan tarkkaa seuranta.

Korkean riskin potilaat

Tavallista tiheämpi seerumin lipidiarvojen ja /tai veren sokeriarvon seuranta voi olla tarpeen alitretinoiinihoitoa saaville potilaille, joilla on diabetes, ylipainoa, sydämeen ja verisuoniin liittyviä riskitekijöitä tai lipidiaineenvaihdunnan häiriö.

Sorbitoli

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

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Farmakokineettinen yhteisvaikutus

Alitretinoiini metaboloituu sytokromin P450 (CYP) 2C9, CYP2C8, CYP3A4 välityksellä ja muuttuu isomeeriksi.

Lääkkeet, joiden samanaikainen käyttö voi vaikuttaa alitretinoiinin farmakokinetiikkaan

CYP3A4-estäjien, kuten ketokonatsolin, samanaikainen käyttö suurentaa plasman alitretinoiinipitoisuutta, joten annoksen pienentämistä 10 mg:aan on harkittava. Muiden CYP3A4-estäjien vaikutusta ei ole tutkittu.

Annosta on pienennettävä 10 mg:aan kun alitretinoiinia käytetään samanaikaisesti voimakkaan CYP2C9-estäjän (esim. flukonatsoli, mikonatsoli, oksandroloni) tai voimakkaan CYP2C8-estäjän (esim. gemfibrotsiili) kanssa.

Simvastatiini ei vaikuttanut alitretinoiinin farmakokineettisiin ominaisuuksiin.

Farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia ei havaittu, kun alitretinoiinia annettiin samanaikaisesti siklosporiinin kanssa.

Alitretinoiinin vaikutus muiden samanaikaisesti käytettyjen lääkkeiden farmakokinetiikkaan

Alitretinoiini voi lisätä altistusta CYP2C8-substraateille. Siksi amiodaronin (CYP2C8-substraatti, jolla on pitkä puoliintumisaika ja kapea terapeuttinen indeksi) samanaikaista antoa ei suositella. On syytä noudattaa varovaisuutta jos alitretinoiinia annetaan samanaikaisesti toisen CYP2C8:n substraatin (esim. paklitakseli, rosiglitatsoni, repagliniidi) kanssa.

Plasman simvastatiinipitoisuuden ja simvastatiinihappopitoisuuden havaittiin pienentyneen <25%, kun simvastatiini annettiin samanaikaisesti alitretinoiinin kanssa. Vaikutuksia muihin samankaltaisiin lääkevalmisteisiin ei ole tutkittu.

Alitretinoiini ei vaikuttanut ketokonatsolin tai siklosporiinin farmakokineettisiin ominaisuuksiin.

Farmakodynaaminen yhteisvaikutus

Potilaiden ei tule ottaa samanaikaisena lääkityksenä A-vitamiinia tai muita retinoideja A-hypervitamiinosisin riskin takia.

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

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Raskaus on Toctino-hoidon ehdoton vasta-aihe (ks. kohta 4.3). Jos potilas tulee raskaaksi ehkäisystä huolimatta Toctino-hoidon aikana tai hoidon lopettamista seuraavana kuukautena, erittäin vaikean ja vakavan sikiön epämuodostuman riski on suuri.

Alitretinoiini on retinoidi, ja siksi se on voimakas teratogeeni. Retinoidialtistukseen liittyviä sikiön epämuodostumia ovat mm. keskushermostoanomaliat (hydrokefalia, pikkuaivojen epämuodostumat/poikkeamat, mikrokefalia), kasvojen dysmorfia, suulakihalkio, ulkokorvan poikkeamat (ulkokorvan puuttuminen, pienet tai puuttuvat ulommat korvakäytävät), silmän poikkeamat (mikroftalmia), sydämen ja verisuonien poikkeamat (konotrunkkaaliset epämuodostumat, kuten Fallot'n tetralogia, suurten suonien transpositio, väliseinäpuutokset), kateenkorva-anomalia ja lisäkilpirauhasen poikkeamat. Myös itsestään tapahtuvan keskenmenon esiintyvyyden on suurentunut (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Imetys

Alitretinoiini on erittäin lipofiilinen, ja siksi alitretinoiinin erittyminen äidinmaitoon on hyvin todennäköistä. Mahdollisen lapsen kohdistuvan riskin takia alitretinoiinin käyttö on vasta-aiheista imettävillä äideillä.

Hedelmällisyys

Pieniä alitretinoiinimääriä (yli endogeenisten pitoisuuksien) on havaittu joidenkin 40 mg alitretinoiinia saaneiden terveiden vapaaehtoisten koehenkilöiden siemennesteessä eikä merkkejä lääkkeen kertymisestä siemennesteeseen odoteta. Jos tämän määrän oletetaan imeytyvän täydellisesti vaginasta, sen vaikutus naispuolisen kumppanin tai sikiön plasman endogeenisiin pitoisuuksiin on hyvin pieni eikä siitä siksi näytä

aiheutuvan vaaraa sikiölle, jos kumppani on raskaana. Ei-kliinisten havaintojen perusteella miehen hedelmällisyys voi heikentyä Toctino-hoidon vaikutuksesta (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Alitretinoiinihoitoa tai muita retinoideja saavilla potilailla on raportoitu hämäränäön heikkenemistä. Potilaita tulisi varoittaa tästä mahdollisesta ongelmasta ja pyytää olemaan varovaisia, kun he ajavat autoa tai käyttävät koneita.

4.8 Haittavaikutukset

Toctinon turvallisuutta ja tehokkuutta potilaille, joilla on vaikea krooninen käsi-ihottuma joka ei reagoi paikalliseen hoitoon vahvoilla kortikosteroideilla, on arvioitu kahdessa satunnaistetussa, lumekontrolloidussa kaksoissokkotutkimuksessa (ks. kohta 5.1).

Alitretinoiinihoidon aikana havaitut yleisimmät haittavaikutukset olivat päänsärky (30 mg: 23,9 %; 10 mg: 10,8 %), eryteema (30 mg: 5,5 %; 10 mg: 1,7%), pahoinvointi (30 mg: 5,1 %; 10 mg: 2,4 %), kasvojen punoitus (30 mg: 5,9 %; 10 mg: 1,6 %) ja laboratorioarvojen muutokset: suurentuneet triglyseridiarvot (30 mg: 35,4 %; 10 mg: 17,0 %), suurentunut kolesteroliarvo (30 mg: 27,8 %; 10 mg: 16,7 %), alentuneet tyreotropiiniarvot (TSH, 30 mg: 8,4 %; 10 mg: 6,0 %) ja vapaan T4:n alentuneet arvot (30 mg: 10,5 %; 10 mg: 2,9 %). Nämä palautuvat haittavaikutukset ovat annosriippuvaisia, ja siksi niitä voi helpottaa annosta pienentämällä.

	Hyvin yleinen (≥ 1/10)	Yleinen (≥ 1/100 < 1/10)	Melko harvinainen (≥ 1/1000, < 1/100)	Harvinainen (≥ 1/10 000 < 1/1000)	Hyvin harvinainen (< 1/10 000)	Tuntematon
Veri ja imukudos		Anemia, suurentunut raudansitomiskyky, monosyyttien väheneminen; trombosyyttien lisääntyminen				
Immuunijärjestelmä						Anafylaktinen reaktio, yliherkkyys
Umpieritys		TSH:n pieneminen, vapaan T4:n pienentyminen				
Psyykkiset häiriöt				Masennus, masennuksen paheneminen, taipumus aggressiivisuuteen,	Itsemurha, itsemurhayritys, itsemurhatuotokset, psykoottinen häiriö,	

	Hyvin yleinen (≥ 1/10)	Yleinen (≥ 1/100 < 1/10)	Melko harvinainen (≥ 1/1000, < 1/100)	Harvinainen (≥ 1/10 000 < 1/1000)	Hyvin harvinainen (< 1/10 000)	Tuntematon
				ahdistuneisuus, mielialan vaihtelu	poikkeava käytös	
Hermosto	Päänsärky	Heitehuimauks		Hyvänlaatuisen kallonsisäisen hypertensio		
Silmät		Konjunktivitiitti, kuivasilmäisyys, silmien ärsytys	Näön hämärtyminen, kaihi			Hämäränäön heikentyminen
Kuulo- ja tasapainoelimen		Tinnitus				
Verisuonisto		Kasvojen punoitus, hypertensio		Vaskuliitti		
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina			Nenäverenvuoto			
Ruoansulatuselimistö		Pahoinvointi, suun kuivuminen, oksentelu	Dyspepsia			Tulehduksellinen suolisto-sairaus
Maksa ja sappi		Suurentunut maksaentsyymiarvo ¹⁾				
Iho ja ihonalainen kudος		Kuiva iho, kuivat huulet, huulitulehdus, ekseema ¹⁾ , dermatiitti ¹⁾ , eryteema, alopesia	Kutina, ihottuma, ihon hilseily, asteatoottinen ekseema	Kynsisairaudet, valoherkkyyss-reaktio, hiusten rakenne-muutokset		
Luusto, lihakset ja sidekudos		Nivelkipu ¹⁾ , lihaskipu ¹⁾	Eksostoosi, (hyperostoosi), selkäranka-reuma			
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		Uupuminen				Perifeerinen turvotus
Tutkimukset	Hypertrigly	Suurentuneet				

	Hyvin yleinen (≥ 1/10)	Yleinen (≥ 1/100 < 1/10)	Melko harvinainen (≥ 1/1000, < 1/100)	Harvinainen (≥ 1/10 000 < 1/1000)	Hyvin harvinainen (< 1/10 000)	Tuntematon n
t	e-ridemia, pienentyneet HDL-lipoproteiini-arvot, hyperkolesterolemia	veren kreatiinifosfokinaasiarvot				

¹⁾ Haittavaikutusten kokonaisilmaantuvuus ei ollut vastaavassa lumeryhmässä havaittuja haittavaikutuksia suurempi.

Seuraavia haittavaikutuksia ei ole havaittu alitretinoiinin kliinisissä kokeissa, mutta niitä on havaittu muilla retinoideilla: diabetes mellitus, värisokeus (värinäön vajavuudet) ja piilolinssien sietokyvyttömyys (ks. kohta 4.4).

Systemiseen retinoidihoitoon on liitetty luun mineralisaation muutoksia ja luun ulkopuolisia kalkkiutumia. Alitretinoiinin kliinisissä tutkimuksissa kroonista käsi-ihottumaa sairastavilla potilailla havaittiin usein selkärangan rappeumamuutoksia ja nivelsiteiden kalkkiutumia ennen hoitoa (lähtötilanteessa). Muutamalla potilaalla nämä pahenivat hieman hoidon aikana. Nämä havainnot olivat yhtenäisiä ikään liittyvien rappeumamuutosten kanssa. Luuntiheystutkimukset (DXA) eivät osoittaneet annosriippuvaista vaikutusta luun mineralisaatioon.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä 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

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Alitretinoiini on A-vitamiinin johdannainen. Alitretinoiinia on annettu onkologisissa kliinisissä tutkimuksissa yli 10 kertaa suurempia annoksia kuin mitä kroonisen käsi-ihottuman hoitoannos on. Havaitut haittavaikutukset olivat yhdenmukaisia retinoiditoksisuuden kanssa, ja niitä olivat vaikea päänsärky, ripuli, kasvojen punoitus, hypertriglyseridemia. Nämä vaikutukset olivat palautuvia.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Muut ihotautilääkkeet.

ATC-koodi: D11AH04

Toimintamekanismi

Retinoidien farmakologinen toiminta voidaan selittää niiden vaikutuksilla solujen uudiskasvuun ja erilaistumiseen, apoptoosiin, angiogeneesiin, keratinisaatioon, talineritykseen ja immunomodulaatioon.

Toisin kuin muut retinoidit, jotka ovat spesifisesti joko RAR- tai RXR-reseptorin agonisteja, alitretinoiini sitoutuu kummankin reseptoriryhmän edustajiin. Alitretinoiinin vaikutusmekanismi kroonisessa käsi-ihottumassa on tuntematon. Alitretinoiini on osoittanut immunomodulatorisia ja tulehdusta estäviä vaikutuksia, jotka ovat merkittäviä ihon tulehduksessa. Alitretinoiini vähentää leukosyyttien ihotulehdusalueille siirtymiseen osallistuvien kemokiinien tuotantoa, pienentää T-lymfosyyttien ja APC-solujen levittäytymistä sekä estää vaikutusta solujen erilaistumiseen. Sytokiinin stimuloimissa keratinosyyteissä ja ihon endoteelisoluissa alitretinoiini heikentää eksemaattisissa iholeesioissa ilmeneviä CXCR3-ligandeja ja CCL20-kemokiineja. Alitretinoiini hillitsee lisäksi sytokiinin aktivoimien leukosyyttien alaryhmien ja antigeenia esittelevien solujen laajentumista. On havaittu, että alitretinoiinin vaikutus ihmisten talineritykseen on vain minimaalinen.

Kliininen tehokkuus

Toctino-kapseleiden turvallisuus ja tehokkuus vaikeaa kroonista käsi-ihottumaa sairastavilla potilailla, jotka eivät reagoi vahvoihin paikallisiin kortikosteroideihin, on arvioitu kahdessa satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa III vaiheen tutkimuksessa.

Näiden tutkimusten ensisijainen tulosmuuttuja oli niiden potilaiden osuus, joiden kädet olivat terveet tai melkein terveet Physicians Global Assessment -arvion (PGA) mukaan hoidon lopussa (ks. Taulukko 1). Hoito kesti 12–24 viikkoa.

BAP00089 (BACH) –tutkimus tehtiin Euroopassa ja Kanadassa ja käsitti 1032 vaikeaa kroonista käsi-ihottumaa sairastavaa potilasta, jotka eivät reagoineet tai jotka reagoivat väliaikaisesti (alussa paranemista ja sitten sairauden pahenemista hoidon jatkamisesta huolimatta) voimakkailla paikallisille kortikosteroideille tai jotka eivät sietäneet voimakkaita paikallisia kortikosteroideja. Tutkimukseen sisällytettiin kaikki kroonisen käsi-ihottuman fenotyypit; noin

30 %:lla potilaista oli vain hyperkeratoosinen krooninen käsi-ihottuma, mutta suurimmalla osalla oli useampi fenotyyppi. Periaatteessa kaikilla potilailla oli ihotulehduksen oireita, joita olivat eryteema ja/tai rakkulat. Alitretinoiinihoito johti siihen, että lumehoitoon verrattuna merkittävästi suuremmalla osalla potilaita kädet tulivat terveiksi tai melkein terveiksi. Vaste oli annosriippuvainen (ks. taulukko 1).

Toissijaiset tulosmuuttajat olivat osittaisen vasteen osuus (potilaat, joiden sairaus muuttui vähintään lieväksi), vasteen saavuttamiseen vaadittu aika (terveet tai melkein terveet kädet), muunnetun leesio-oireiden kokonaispistemäärän (mTLSS) pieneneminen, sairauden vaikeuden potilasarvio (PaGA, patient global assessment) ja sairauden laajuuden pieneneminen (ks. taulukko 1).

Toinen tutkimus, BAP001346 (HANDEL), tehtiin Yhdysvalloissa ja käsitti 596 vaikeaa kroonista käsi-ihottumaa sairastavaa potilasta, jotka eivät reagoineet tai jotka reagoivat väliaikaisesti (alussa paranemista ja sitten sairauden pahenemista hoidon jatkamisesta huolimatta) voimakkailla paikallisille kortikosteroideille tai jotka eivät sietäneet potentteja paikallisia kortikosteroideja. Katsottiin, että tutkittavat eivät vastaa hoitoon, jos heillä oli vaikea krooninen käsi-ihottuma vähintään 2 viikkoa vahvan paikallisen kortikosteroidihoidon aloittamisen jälkeen 16 viikon jakson aikana (run-in period). Kaikki kroonisen käsi-ihottuman fenotyypit olivat mukana.

Toissijaiset päätetapahtumat olivat arvioitu mediaaniaika vasteeseen (aika satunnaistetun tutkimushoidon aloittamisen ja ensimmäisen terveen tai melkein terveen PGA-arvion välillä), muunnetun leesio-oireiden kokonaispistemäärän (mTLSS) pieneneminen, sairauden vaikeuden potilasarvio (PaGA, patient global assessment) ja sairauden laajuuden pieneneminen hoidon päättyessä (ks. taulukko 1).

Taulukko 1 Tulokset: Ensisijaiset ja keskeiset toissijaiset päätetapahtumat

	BAP00089 (BACH)			BAP01346 (HANDEL)	
	10 mg	30 mg	Lumelääke	30 mg	Lumelääke
Ensisijainen päätetapahtuma					
Hoitoaikeen mukainen tutkimusjoukko	N=418	N=409	N=205	N=298	N=298

PGA-arvio hoidon lopussa n (%)					
Kokonaisvasteprocentti	115 (27,5 %)	195 (47,7 %)	34 (16,6 %)	118 (39,6 %)	44 (14,8 %)
Terve	39 (9,3 %)	90 (22,0 %)	6 (2,9 %)	58 (19,5 %)	14 (4,7 %)
Melkein terve	76 (18,2 %)	105 (25,7 %)	28 (13,7 %)	60 (20,1 %)	30 (10,1 %)
Vertailu lumelääkkeeseen ^a	P = 0,004	P <0,001	NA	P <0,001	NA
Toissijaiset päätetapahtumat					
PaGA hoidon lopussa n (%)					
Terve tai melkein terve	101 (24,2 %)	163 (39,9 %)	31 (15,1 %)	117 (39,3 %)	41 (13,8 %)
Vertailu lumemlääkkeeseen ^a	P = 0,013	P <0,001	NA	P <0,001	NA
mTLSS (muunneltu leesio-oireiden kokonaispistemäärä) %-muutos lähtötilanteesta					
Keskiarvo (STD)	-50,79 (36,13)	-60,80 (38,58)	-37,30 (37,65)	-53-99 (40,16)	-29,-86 (37,83)
Mediaani	-56,25	-75,0	-38,68	-67,70	-24,40
Min – Max	-100 – 66,7	-100 – 175	-100 – 72,7	-100 – 60	-100 – 63,6
Vertailu lumelääkkeeseen ^b	P <0,001	P <0,001	NA	P <0,001	NA
Sairauden laajuuden %-muutos lähtötilanteesta					
Keskiarvo (STD)	-40,01 (49,57)	-54,15 (46,89)	-31,93 (45,56)	-46,56 (53,75)	-24,20 (48,21)
Mediaani	-50,0	-75,0	-33,33	-62,50	-18,20
Min – Max	-100 – 200	-100 – 140	-100 – 130	-100 – 166,7	-100 – 140
Vertailu lumelääkkeeseen ^b	P = 0,016	P <0,001	NA	P <0,001	NA
Mediaaniaika vasteeseen hoidon lopussa					
Mediaani (päivää)	115,0	85,0	141	65,0	117,0
Vertailu lumelääkkeeseen ^c	P = 0,01	P <0,001	NA	P <0,001	NA
Osittaisvasteprocentti (terve, melkein terve tai lievä sairaus)					
N (%)	207 (49,5 %)	254 (62,1 %)	74 (36,1 %)	NA	NA

a: Tutkittavien osuus, jotka saivat vasteen, jatkuvassa, korjatussa, parittaisessa Chi-Square –testissä vs. lumelääke.

b: Keskimääräinen muutos lähtötasolta ei-parametrinen Kruskal Wallis –testi vs. lumelääke.

c: Mediaani vasteeseen Log Rank-testi vs. lumelääke.

Hoidon pituus

Pitkittäinen annosvaste-analyysi faasi 3 tutkimuksista (BAP00089, BAP001346 & BAP00091 – Cohort A) osoitti, että kun tutkittavilla oli terveet tai lähes terveet kädet, hoidon pituuden ja sairauden uusiutumisen todennäköisyyden välillä ei ollut yhteyttä. Siksi hoidon lopettamista suositellaan potilaille, joilla on terveet tai lähes terveet kädet ennen kuin 24 viikkoa on kulunut (ks. kohta 4.2). Keskeisissä kliinisissä tutkimuksissa 67 % tutkittavista, jotka saivat vasteen alitretinoinihoidosta, eivät saaneet vaikeaa sairautta 24 viikossa hoidon lopettamisen jälkeen. Siksi he eivät olisi sopivia ehdokkaita hoidon uusimiselle tällä aikavälillä.

Hoidon uusiminen

Hoidon uusintatutkimus (BAP00091 – Cohort A) tutki toisen hoitokuurin tehokkuutta ja turvallisuutta potilailla, jotka saivat aluksi vasteen BAP00089 tutkimuksessa, mutta joilla sairaus uusiutui. Potilaat satunnaistettiin saamaan joko heidän ensimmäisellä hoitokerralla saamansa annos (10 mg tai 30 mg) tai lumelääkeannos suhteessa 2:1 (N=70 alitretinoiini, N=47 plasebo). Tulokset viittaavat siihen, että potilaat, jotka aiemmin ovat saaneet vasteen alitretinoiinista, voivat hyötyä uudesta hoidosta.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Alitretinoiinilla on heikko liukoisuus ja läpäisevyys sekä huono ja vaihteleva biologinen hyötyosuus. Alitretinoiini ei imeydy tasaisesti ruoansulatuskanavassa paastotilassa. Systeeminen altistus tehostuu huomattavasti (>2-kertaistuu) otettuna rasvaisen aterian yhteydessä.

Tieto *in vitro* ruoansulatuskanavasta viittaa siihen, että imeytymiseen käytettävissä oleva määrä alitretinoiinia vaihtelee rasvan saannin mukana (kun alitretinoiinia annetaan noin 25 % rasvaa sisältävän aterian kanssa, imeytyminen on pienempää kuin annettuna ~40 % tai ~60 % rasvaa sisältävän aterian kanssa). Siksi alitretinoiini on otettava pääaterian kanssa kerran vuorokaudessa, mieluiten samaan aikaan päivästä altistumisen maksimoinniksi.

Kun 30 mg alitretinoiinia on annosteltu kerran vuorokaudessa noin 40 % rasvaa sisältävän aterian kanssa, mediaani T_{max} on 4 tuntia, keskimääräinen C_{max} on 177 ng/ml, ja keskimääräinen $AUC_{(0-\tau)}$ on 405 ng*h/ml.

Alitretinoiinin huippupitoisuus plasmassa (C_{max}) ja altistuminen (AUC) nousee yksittäisen annoksen noustessa 5:stä 150 mg:an. Alitretinoiinin AUC-arvot nousevat suhteessa annokseen kerran päivässä otettujen annosten ollessa 10 mg ja 30 mg välillä. Alitretinoiinin huippupitoisuus plasmassa (C_{max}) voi nousta suhteessa vähemmän annoksen noustessa.

Jakautuminen

Alitretinoiini on 99,1 % sitoutunut plasman proteiineihin. Alitretinoiinin jakautumistilavuuden arvioidaan olevan ekstrasellulaarista tilavuutta suurempi (>14 l), mutta vähemmän kuin kehon kokonaisvesitilavuus.

Metabolia

Alitretinoiini metaboloituu CYP2C9, CYP2C8 ja CYP3A4-isoentsyymien välityksellä 4-okso-alitretinoiiniksi. Kumpikin yhdiste käy läpi isomerisaation, jossa ne muuttuvat tretinoiiniksi (tai isotretinoiiniksi) ja näiden 4-okso-metaboliiteiksi. Suun kautta otetun alitretinoiiniannoksen jälkeen 4-okso-alitretinoiini on pääasiallinen havaittu aktiivinen kiertävä metaboliitti, jonka AUC-arvo vastaa >70 % kanta-aineen AUC-arvosta. Alitretinoiinin isomeerit (tretinoiini, isotretinoiini) ja 4-okso-alitretinoiini (4-okso-tretinoiini ja 4-okso-isotretinoiini) vastaavat vähäisessä määrin eli $\leq 12\%$ altistumisesta kanta-aineelle. 4-okso-alitretinoiini glukuronidoiduu edelleen ja eliminoituu virtsaan. Alitretinoiinin tai sen mitattujen metaboliittien farmakokinetiikassa ei ole yhdenmukaisia aikariippuvaisia muutoksia (ei induktiota eikä akkumulaatiota).

Eliminaatio

Alitretinoiini on endogeeninen retinoidi. Alitretinoiiniipitoisuudet palautuvat endogeeniselle tasolle 2–3 päivän kuluessa hoidon lopettamisesta.

Radioaktiivisesti leimatun alitretinoiiniannoksen erittyminen oli täydellistä; noin 94 % annoksesta palautui 14 päivän kuluessa. Radioaktiivisesti leimattu materiaali eliminoitui pääasiassa virtsaan metaboliitteina (63 %, josta <1% muuttumattomana kanta-aineena) ja pieni osa (noin 30 %, josta <1 % muuttumattomana kanta-aineena) ulosteeseen. Runsain aineenvaihduntatuote oli 4-okso-alitretinoiinin glukuronidi, jota oli virtsassa 6,5 % annoksesta.

Alitretinoiinin eliminaation puoliintumisaika oli keskimäärin 9 tuntia ja 4-okso-alitretinoiinin puoliintumisaika oli 10 tuntia.

Farmakokinetiikka erityispopulaatioilla

Alitretinoiinin ja sen mitattujen metaboliittien farmakokinetiikkaa erityispopulaatioilla (liikalihavuus, sukupuoli, ikä ja munuaisten vajaatoiminta) arvioitiin tutkimuksessa, jossa 32 tutkittavalla oli keskivaikeasta vaikeaksi luokiteltava krooninen käsi-ihottuma ja jotka saivat alitretinoiinia 12 viikosta 24 viikkoon. Nämä analyysit osoittivat:

Liikalihavuus

Lisäännytynyt kehonpaino tai painoindeksi (BMI) ei aiheuta kliinisesti merkittäviä muutoksia alitretinoiini- tai 4-okso-alitretinoiinialtistumisessa.

Sukupuoli

Alitretinoiinin tai 4-okso-alitretinoiinin AUC- tai C_{max} -arvoissa ei ole kliinisesti merkittäviä sukupuoleen liittyviä eroja.

Iäkkäät

Vaikka farmakokineettinen tieto iäkkäillä potilailla on rajoitettua (n=6 yli 60 vuotta ja n=3 yli 65 vuotta), suurentuneen iän ja annosnormalisoidun AUC- tai alitretinoiinin tai 4-okso-alitretinoiinin C_{max}-arvojen välillä ei vaikuta olevan yhteyttä.

Pitkittäinen annosvastemalli kliinisen tehokkuuden tutkimuksista osoittaa, että iäkkäillä potilailla (n=126) on aikaisempi ja selvempi vaste hoitoon. Heillä uusiutuminen on myös epätodennäköisempää, mutta heillä on todennäköisemmin kohonneet triglyseridiarvot 12-16 viikkoa hoidon aloittamisen jälkeen.

Munuaisten vajaatoiminta

Vaikka farmakokineettistä tietoa ei ole keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavista potilaista, lievä munuaisten vajaatoiminta ei vaikuta alitretinoiinin farmakokinetiikkaan. 30 mg annokseen normalisoituna AUC-keskiarvo oli 342 (vaihtelualue: 237-450) ng*h/ml potilailla, joiden arvioitu kreatiniinipuhdistuma oli 60-90 ml/min (n=8), ja 312 (195-576) ng*h/ml potilailla, joiden arvioitu kreatiniinipuhdistuma oli >90 ml/min (n=23). 4-okso-alitretinoiinin C_{max}- ja AUC_(0-tau)-arvot saattavat olla hieman korkeammat lievää munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, vaikka vaikutus on pieni (<20 %).

Tietoa ei ole potilaista, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma <30 ml/min) tai jotka ovat munuaissairauden loppuvaiheessa.

Maksan vajaatoiminta

Farmakokineettinen tutkimus kahdeksalla potilaalla, joilla oli maksakirroosi ja Child-Pugh Class A (lievä, n=6) tai B (keskivaikea, n=2), ja kahdeksalla sukupuoli-, ikä-, pituus- ja painokaltaistetulla terveellä tutkittavalla osoitti, että maksan vajaatoimintaa sairastavien ja terveiden tutkittavien välillä ei ole kliinisesti merkittäviä eroja alitretinoiinin C_{max}-arvossa (keskiarvo ± keskihajonta [SD]): 101 ± 40 ng/ml ja 144 ± 40 ng/ml, vastaavasti tai AUC-arvossa (keskiarvo ± SD: 248 ± 116 ng/ml ja 314 ± 86 ng/ml, mainitussa järjestyksessä). 4-okso-alitretinoiinin C_{max}- arvot (keskiarvo ± SD: 30 ± 20 ng/ml ja 56 ± 25 ng/ml, mainitussa järjestyksessä) sekä AUC-arvot (keskiarvo ± SD: 162 ± 82 ng/ml ja 219 ± 49 ng/ml, mainitussa järjestyksessä) olivat pienempiä maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla.

Vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavista potilaista ei ole tietoa, ja keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavista potilaista on rajoitetusti tietoa.

Alitretinoiinin kinetiikkaa ei ole tutkittu alle 18-vuotiaalla.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Akuutti toksisuus

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

Krooninen toksisuus

Alitretinoiinia tutkittiin pitkäaikaistutkimuksissa, jotka kestivät 9 kuukautta koirilla ja 6 kuukautta rotilla. Toksisuusoireet olivat annosriippuvaisia ja niitä esiintyi altistuksella, joka oli AUC-arvojen perusteella

samankaltainen kuin ihmiselle hoitoannoksista aiheutuva altistus. Vaikutukset olivat luonteenomaisia retinoideille (yhdenmukaisia A-hypervitamiinosisin kanssa), ja ne olivat yleensä spontaanisti palautuvia.

Teratogeenisuus

Muiden retinoidien tavoin alitretinoiiniin on osoitettu olevan teratogeeninen *in vitro* ja *in vivo*. Alitretinoiinin teratogeenisuuden takia naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on noudatettava tarkasti raskaudenehkäisytoimenpiteitä alitretinoiinihoidon aikana ja kuukausi sen jälkeen (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 4.6).

Hedelmällisyys

Alitretinoiinia tutkittiin rotilla hedelmällisyyttä ja varhaisen alkion kehitystä koskevassa tutkimuksessa. Suurimmillakaan tutkituilla annoksilla, jolloin pitoisuudet plasmassa olivat samanlaiset kuin ihmisillä havaitut, ei havaittu vaikutuksia urosten eikä naaraiden suvunjakamisparametreihin.

Kuten muillakin retinoideilla, palautuvia vaikutuksia urosten lisääntymiselimissä on todettu koe-eläimillä. Näitä ovat spermatogeneesin häiriöt ja degeneratiiviset kivesvauriot. Koirilla turvallisuusmarginaali oli 1-6 ihmisille tarkoitetulla 30 mg:n annoksella urosten lisääntymiselimien vaikutuksettomalla altistustason suhteen.

Mutageenisuus

In vitro ja *in vivo* -kokeissa on osoitettu, ettei alitretinoiini ole mutageeninen.

Karsinogeenisuus

Alitretinoiinia tutkittiin rotilla ja hiirillä 2 vuotta kestäneissä karsinogeenisuustutkimuksissa. Suurilla annoksilla havaittiin annosriippuvaista retinoidispesifistä toksisuutta, mutta karsinogeenisuutta ei todettu.

Fototoksisuus

Alitretinoiinin havaittiin olevan fototoksinen *in vitro* ja *in vivo*.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kapselin ydin:

Soijaöljy, puhdistettu
Osittain hydrattu soijaöljy
Keskipitkäketjuiset triglyseridit
Keltavaha
All-*rac*- α -Tokoferoli

Kapselikuori 10 mg:

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

Kapselikuori 30 mg:

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

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta

6.4 Säilytys

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

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

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

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

GlaxoSmithKline Oy
Porkkalankatu 20 A
00180 Helsinki

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

Toctino 10 mg: 24078
Toctino 30 mg: 24079

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 6.10.2008
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 30.7.2013

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

27.11.2023

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Toctino 10 mg mjuka kapslar

Toctino 30 mg mjuka kapslar

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje kapsel innehåller 10 mg eller 30 mg alitretinoin.

Hjälpämnen med känd effekt:

Sojaolja. Varje kapsel på 10 mg innehåller 176,50 mg sojaolja.

Sojaolja. Varje kapsel på 30 mg innehåller 282,40 mg sojaolja.

Sorbitol. Varje kapsel på 10 mg innehåller 20,08 mg sorbitol.

Sorbitol. Varje kapsel på 30 mg innehåller 25,66 mg sorbitol.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Mjuk kapsel

Brun, oval kapsel som är ca 11 mm lång och 7 mm bred, och märkt med "A1" (10 mg). Brunröd, oval kapsel som är ca 13 mm lång och 8 mm bred, och märkt med "A3" (30 mg).

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Toctino är avsett för vuxna patienter med svåra kroniska handeksem som inte svarar på behandling med starka topikala kortikosteroider.

Patienter med eksem som huvudsakligen har hyperkeratotiska egenskaper är mer benägna att svara på behandling än patienter med eksem som huvudsakligen yttrar sig som dyshidros (pomfolyx) (se avsnitt 5.1).

4.2 Dosering och administreringsätt

Toctino kapslar får endast förskrivas av dermatologer med erfarenhet av att använda systemiska retinoider och som har full förståelse för riskerna med systemisk retinoidterapi och övervakningskraven. Recept på Toctino kapslar till kvinnor som kan bli gravida ska begränsas till 30 dagars behandling, och fortsatt behandling ska kräva ett nytt recept. Helst ska graviditetstest, förskrivning av recept och expediering av Toctino kapslar ske på samma dag.

Rekommenderad dos av Toctino kapslar är 10 mg eller 30 mg en gång dagligen.

Rekommenderad startdos av Toctino kapslar är 30 mg en gång dagligen. En dosreduktion till 10 mg en gång dagligen kan övervägas hos patienter med oacceptabla biverkningar av dosen 30 mg. I studier med 10 mg och 30 mg som dagliga doser läkte sjukdomen med båda doserna. Dosen på 30 mg gav ett snabbare svar och en högre svarsfrekvens. Den dagliga dosen på 10 mg förknippades med färre biverkningar (se avsnitt 5.1).

Behandlingstid

En behandlingskur med Toctino kapslar kan ges i 12–24 veckor beroende på svar. Avslutning av behandlingen rekommenderas för patienter vars händer läker eller nästan läker tidigare än 24 veckor (se

avsnitt 5.1). Avslutning av behandlingen ska även övervägas för patienter som fortfarande har svåra sjukdomssymtom efter de inledande 12 veckorna av kontinuerlig behandling.

Återbehandling

I händelse av återfall kan patienterna ha nytta av ytterligare behandlingsomgångar med Toctino kapslar (se avsnitt 5.1).

Administreringsätt

Toctino kapslar ska tas med en huvudmåltid en gång per dag, helst vid samma tidpunkt varje dag (se avsnitt 5.2).

Toctino kapslar ska inte förskrivas om patientens eksem går att kontrollera på lämpligt sätt genom standardåtgärder, bl.a. hudskydd, undvikande av allergener och irriterande ämnen och behandling med starka topikala kortikosteroider.

Pediatrisk population

Toctino kapslar rekommenderas inte till patienter under 18 år.

Nedsatt njurfunktion

Toctino kapslar är kontraindicerade för patienter med nedsatt njurfunktion som är svår eller i slutstadiet (se avsnitt 4.3).

Toctino kapslar rekommenderas inte till patienter med måttligt nedsatt njurfunktion eftersom det inte finns tillräckligt med data (se avsnitt 5.2).

Ingen ändring av dos eller dosintervall krävs för patienter med lindrigt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 5.2).

Nedsatt leverfunktion

Toctino kapslar är kontraindicerade för patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.3).

Äldre

Ingen ändring av dos eller dosintervall krävs för patienter över 65 år (se avsnitt 5.2).

4.3 Kontraindikationer

Graviditet är en absolut kontraindikation för behandling med Toctino (se avsnitt 4.6).

Toctino är kontraindicerat för kvinnor som kan bli gravida om inte alla villkor i det graviditetsförebyggande programmet är uppfyllda (se avsnitt 4.4).

Toctino innehåller sojaolja. Patienter som är allergiska mot jordnötter eller soja eller har sällsynt hereditär fruktosintolerans ska inte ta detta läkemedel.

Toctino är kontraindicerat för kvinnor som ammar.

Toctino är även kontraindicerat för patienter

- med nedsatt leverfunktion
- med svårt nedsatt njurfunktion
- med okontrollerad hyperkolesterolemi
- med okontrollerad hypertriglyceridemi
- med okontrollerad hypotyreos
- med hypervitaminos A
- med överkänslighet mot alitretinoin, andra retinoider eller något av de hjälpämnen som anges i avsnitt 6.1, i synnerhet vid allergier mot nötter eller soja
- som får samtidig behandling med tetracykliner (se avsnitt 4.5).

4.4 Varningar och försiktighet

Teratogena effekter

Toctino är en kraftfull human teratogen som leder till en hög frekvens av svåra och livshotande fosterskador.

Toctino är strikt kontraindicerat för

- Gravida kvinnor
- Kvinnor som kan bli gravida om inte alla villkor i det graviditetsförebyggande programmet är uppfyllda

Graviditetsförebyggande program

Detta läkemedel är TERATOGENT.

Alitretinoin är kontraindicerat för kvinnor som kan bli gravida om inte alla följande villkor i det graviditetsförebyggande programmet är uppfyllda:

- Toctino är indicerat för att användas av vuxna patienter med svåra kroniska handeksem som inte svarar på behandling med starka topikala kortikosteroider (se avsnitt 4.1).
- Graviditetsrisken måste bedömas för alla kvinnliga patienter.
- Kvinnan förstår den teratogena risken.
- Kvinnan förstår behovet av rigorös uppföljning på månadsbasis.
- Kvinnan förstår och godtar behovet av effektiv födelsekontroll, utan avbrott, från och med 1 månad innan behandlingen påbörjas, under hela behandlingen och i 1 månad efter avslutad behandling. Minst en mycket effektiv preventivmetod (dvs. en användarberoende metod) eller två kompletterande användarberoende preventivmetoder ska användas.
- Individuella omständigheter ska utvärderas i varje enskilt fall vid valet av preventivmetod i samtal tillsammans med kvinnan så att hon medverkar och följer de åtgärder som man kommer överens om.
- Kvinnan måste följa alla råd om effektiv födelsekontroll även om hon har amenorré.
- Kvinnan har fått tydlig information om de potentiella konsekvenserna av en graviditet och att hon utan dröjsmål ska kontakta läkare om det finns en risk för graviditet eller om hon kan vara gravid.
- Kvinnan förstår behovet av och godtar att göra regelbundna graviditetstester innan behandlingen, helst månadsvis under behandlingen och 1 månad efter avslutad behandling.
- Kvinnan har bekräftat att hon förstår de faror och nödvändiga försiktighetsåtgärder som är förknippade med användningen av alitretinoin.

Dessa villkor gäller även kvinnor som för närvarande inte är sexuellt aktiva, såvida inte förskrivaren anser att det finns övertygande skäl till att ange att ingen risk för graviditet föreligger.

Förskrivaren måste säkerställa att:

- Patienten uppfyller villkoren för graviditetsförebyggande enligt vad som anges ovan och bekräftar att hon förstår dem tillräckligt bra.
- Patienten har godkänt de ovan nämnda villkoren.
- Patienten förstår att hon konsekvent och korrekt måste använda en mycket effektiv preventivmetod (dvs. en användarberoende metod) eller två kompletterande användarberoende preventivmetoder under minst 1 månad före behandlingsstart och fortsätta att använda effektiva preventivmetoder under hela behandlingsperioden och under minst 1 månad efter avslutad behandling.
- Negativa graviditetstestresultat har fått före, under och 1 månad efter avslutad behandling. Graviditetstesternas datum och resultat ska dokumenteras.

Om en kvinna som behandlas med alitretinoin blir gravid måste behandlingen avbrytas och patienten remitteras till en läkare som är specialiserad på, eller erfaren inom, teratologi för utvärdering och rådgivning.

Om patienten blir gravid efter avslutad behandling finns det fortfarande risk för svår och allvarlig missbildning hos fostret. Denna risk kvarstår tills produkten har eliminerats helt, vilket sker inom en månad efter avslutad behandling.

Preventivmedel

Kvinnliga patienter måste få omfattande information om graviditetsprevention och ska remitteras för preventivmedelsrådgivning om de inte använder effektiva preventivmetoder. Om inte den förskrivande läkaren kan tillhandahålla sådan information ska patienten remitteras till berörd hälso-och sjukvårdspersonal.

Som ett minimikrav måste kvinnliga patienter som kan bli gravida använda minst en mycket effektiv preventivmetod (dvs. en användarberoende metod) eller två kompletterande användarberoende preventivmetoder. Preventivmedel ska användas i minst 1 månad före behandlingen, under hela behandlingen och ska fortsätta att användas i minst 1 månad efter avslutad behandling med alitretinoin. Detta gäller även patienter som har amenorré.

Individuella omständigheter ska utvärderas i varje enskilt fall vid valet av preventivmetod i samtal tillsammans med kvinnan så att hon medverkar och följer de åtgärder som man kommer överens om.

Graviditetstest

I enlighet med lokal praxis rekommenderas det att medicinskt övervakade graviditetstester (med minsta känslighet på 25 mIU/ml) görs enligt följande:

Innan behandlingen påbörjas

Minst 1 månad efter det att patienten har börjat använda preventivmedel och kort (helst inom några dagar) före det första receptet ska patienten göra ett medicinskt övervakat graviditetstest. På så sätt säkerställs att patienten inte är gravid när hon påbörjar behandlingen med alitretinoin.

Vid uppföljningsbesök

Uppföljningsbesök ska inplaneras med jämna mellanrum, helst månadsvis. Behovet av månatliga medicinskt övervakade graviditetstester ska avgöras enligt lokal praxis med hänsyn till patientens sexuella aktivitet, preventivmetod och senaste menstruationsanamnes (onormala menstruationer, uteblivna menstruationer eller amenorré). Om uppföljande graviditetstester behövs, ska de göras i samband med besök för förnyelse av receptet eller högst 3 dagar innan besöket hos förskrivaren.

Efter avslutad behandling

1 månad efter avslutad behandling ska kvinnliga patienter göra ännu ett graviditetstest.

Restriktioner för förskrivning och expediering

För kvinnor som kan bli gravida ska förskrivningsperioden för Toctino helst begränsas till 30 dagar för att underlätta regelbunden uppföljning med bl.a. graviditetstestning. Helst ska graviditetstestning, förskrivning av recept och expediering av Toctino ske på samma dag.

Den månatliga uppföljningen gör det möjligt att säkerställa att regelbundna graviditetstester och övervakning utförs och att patienten inte är gravid när hon påbörjar nästa behandlingscykel.

Manliga patienter

Tillgängliga data tyder på att exponering som modern utsätts för via sperma från en man som får Toctino inte är av tillräcklig omfattning för att förknippas med teratogena effekter av Toctino. Baserat på icke-kliniska fynd kan den manliga fertiliteten försvagas vid behandling med Toctino (se avsnitt 5.3).

Manliga patienter ska påminnas om att de inte får ge läkemedlet till någon, särskilt inte kvinnor.

Ytterligare försiktighetsåtgärder

Patienter ska instrueras att aldrig ge detta läkemedel till en annan person och att överlämna eventuella oanvända kapslar till apotekspersonal efter avslutad behandling.

Patienter ska inte donera blod under behandlingen eller under en månad efter avslutad behandling med alitretinoin, på grund av att det finns risk för fosterskador om transfusionsmottagaren är gravid.

Utbildningsmaterial

För att hjälpa förskrivare, apotekspersonal och patienter att undvika fostere exponering för alitretinoin tillhandahåller innehavaren av godkännandet för försäljning utbildningsmaterial. Detta utbildningsmaterial innehåller tydliga varningar om teratogeniciteten hos alitretinoin, rådgivning om födelsekontroll innan behandlingen påbörjas och vägledning om behovet av graviditetstestning.

Fullständig information om den teratogena risken och de strikta graviditetsförebyggande åtgärderna som anges i det graviditetsförebyggande programmet ska ges av läkaren till alla patienter, både manliga och kvinnliga.

Psykiska störningar

Depression, försämrad depression, ångest, aggressiva tendenser, humörsvängningar, psykotiska symtom och, mycket sällan, självmordstankar, självmordsförsök och självmord har rapporterats hos patienter som behandlats med systemiska retinoider, däribland alitretinoin (se avsnitt 4.8). Särskild försiktighet krävs för patienter med depression i anamnesen. Alla patienter ska övervakas med avseende på tecken på depression och remitteras för lämplig behandling om det behövs. Innan behandling med Toctino påbörjas och vid varje besök under behandlingen ska patienterna tillfrågas om de upplever psykisk störning, depression eller humörförändringar. Patienterna ska sluta använda Toctino om de utvecklar depression, psykiska störningar, psykos eller aggressivitet. Avslutning av Toctino-behandlingen kan dock vara otillräckligt för att lindra symtomen och därför kan ytterligare psykiatrisk eller psykologisk utvärdering vara nödvändig. Kännedom om detta hos familj och vänner kan vara bra för upptäckt av eventuell försämrad psykisk hälsa.

Ultraviolett strålning

Effekterna av ultraviolett strålning förstärks av retinoidterapi. Därför ska patienterna undvika överdriven exponering för solljus och oövervakad användning av solarium. Vid behov ska en solskyddsprodukt med en skyddsfaktor på minst SPF 15 användas.

Hud och subkutan vävnad

Patienter som får torr hud och torra läppar ska rådats att använda en återfuktande hudsalva eller hudkräm och läppbalsam.

Muskuloskeletala systemet och bindväv

Behandling med andra systemiska retinoider har förknippats med benförändringar, bl.a. prematur förslutning av epifysen, hyperostos och förkalkning av senor och ligament.

Myalgi, ledvärk och förhöjt kreatininfosfokinas har observerats hos patienter som behandlats med alitretinoin.

Ögon

Behandling med alitretinoin har förknippats med torra ögon. Symtomen upphör normalt när behandlingen avslutas. Torra ögon kan avhjälpas genom behandling med ögonsalva eller tårersättningsmedel. Intolerans mot kontaktlinser kan uppstå, vilket kan innebära att patienten måste bära glasögon under behandlingen. Behandling med systemiska retinoider har förknippats med hornhinnegrumling och hornhinneinflammation. Försämrat mörkerseende har observerats hos patienter som behandlas med alitretinoin. Dessa biverkningar upphör normalt när behandlingen avslutas. Patienter med synproblem ska remitteras till en ögonläkare. Avslutning av alitretinoin kan vara nödvändig.

Idiopatisk intrakraniell hypertension

Behandling med systemiska retinoider, t.ex. alitretinoin, har förknippats med förekomst av idiopatisk intrakraniell hypertension, varav några fall involverade samtidig användning av tetracykliner (se avsnitt 4.3 och avsnitt 4.5). Tecken och symtom på idiopatisk intrakraniell hypertension innefattar huvudvärk, illamående och kräkningar, synstörningar och papillödem. Patienter som får tecken på idiopatisk intrakraniell hypertension ska sluta ta alitretinoin omedelbart.

Fettomsättning

Alitretinoin har förknippats med förhöjda kolesterol- och triglyceridvärden i plasma. Kolesterol- och triglyceridvärden i serum (fastevärden) ska övervakas.

Alitretinoin ska avslutas om det inte går att hålla hypertriglyceridemi på en godtagbar nivå.

Pankreatit

Behandling med Toctino ska avslutas om symtom på pankreatit uppstår (se avsnitt 4.8)

Triglyceridvärden över 800 mg/dl (9 mmol/l) förknippas ibland med akut pankreatit, som kan vara dödlig.

Sköldkörtelfunktion

Förändringar i sköldkörtelfunktionstester har observerats hos patienter som får alitretinoin. De har oftast observerats som en reversibel minskning av halterna av tyreoidestimulerande hormon (TSH) och T4 (fritt tyroxin).

Lever och gallvägar

Behandling med andra systemiska retinoider har förknippats med övergående och reversibel förhöjning av levertransaminaser. I händelse av en ihållande kliniskt relevant förhöjning av transaminasnivåerna ska en reduktion av dosen eller avslutning av behandlingen övervägas.

Magtarmkanalen

Användning av systemiska retinoider, även alitretinoin, har förknippats med inflammatoriska tarmsjukdomar (inklusive regional ileit) hos patienter utan tidigare tarmsjukdomar. Om patienten har svår diarré ska diagnosen inflammatorisk tarmsjukdom övervägas och alitretinoin omedelbart avslutas.

Allergiska reaktioner

Anafylaktiska reaktioner har sällan rapporterats för systemiska retinoider, i vissa fall efter tidigare lokal exponering för retinoider. Allergiska kutana reaktioner rapporteras sällan. Allvarliga fall av allergisk vaskulit, ofta med purpura (blåmärken och röda fläckar) på extremiteterna och extrakutan inblandning, har rapporterats. Vid svåra allergiska reaktioner krävs avbrott i behandlingen och noggrann övervakning.

Högriskpatienter

Hos patienter med diabetes, fetma, kardiovaskulära riskfaktorer eller störning i fettomsättningen som genomgår behandling med alitretinoin kan det vara nödvändigt med mer frekventa kontroller av serumvärden vad gäller lipider och/eller blodsocker.

Sorbitol

Toctino kapslar innehåller sorbitol. Patienter med sällsynt hereditär fruktosintolerans ska inte använda detta läkemedel.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Farmakokinetiska interaktioner

Alitretinoin metaboliseras av cytokrom P450 (CYP) 2C9, CYP2C8, CYP3A4 och genomgår isomerisering.

Samtidig medicinering som kan påverka farmakokinetiken för alitretinoin

Samadministrering med CYP3A4-hämmare, såsom ketokonazol, ökar plasmanivån av alitretinoin, och därför ska en dosreduktion till 10 mg övervägas. Effekterna av andra CYP3A4-hämmare har inte studerats.

En dosreduktion till 10 mg ska övervägas när alitretinoin administreras tillsammans med kraftiga CYP2C9-hämmare (t.ex. flukonazol, mikonazol och oxandrolon) eller kraftiga CYP2C8-hämmare (t.ex. gemfibrozil).

Simvastatin påverkade inte farmakokinetiken för alitretinoin.

Inga farmakokinetiska interaktioner observerades när alitretinoin administrerades tillsammans med ciklosporin.

Påverkan av alitretinoin på farmakokinetiken för samtidig medicinering

Alitretinoin kan öka exponeringen av CYP2C8-substrat. Av den anledningen rekommenderas inte samadministrering med amiodaron (ett CYP2C8-substrat med lång halveringstid och smalt terapeutiskt index). Iaktta försiktighet om alitretinoin samadministreras med andra läkemedel som är substrat för CYP2C8 (t.ex. paklitaxel, rosiglitazon och repaglinid).

Minskningar på < 25 % av simvastatin- och simvastatinsyrakoncentrationerna i plasma observerades vid samadministrering med alitretinoin. Effekterna på andra liknande läkemedel har inte studerats.

Alitretinoin påverkade inte farmakokinetiken för ketokonazol eller ciklosporin.

Farmakodynamiska interaktioner

Patienterna ska inte ta A-vitamin eller andra retinoider som samtidig medicinering på grund av risken för hypervitaminos A.

Fall av idiopatisk intrakraniell hypertension (pseudotumor cerebri) har rapporterats vid samtidig användning av retinoider och tetracykliner. Därför måste samtidig behandling med tetracykliner undvikas (se avsnitten 4.3 och 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Graviditet är en absolut kontraindikation för behandling med Toctino (se avsnitt 4.3). Om en graviditet inträffar trots de graviditetsförebyggande försiktighetsåtgärderna under behandlingen med Toctino eller under månaden efter avslutad behandling föreligger det en stor risk för mycket svår och allvarlig missbildning hos fostret.

Alitretinoin är en retinoid, och därför en kraftig teratogen. Fostermissbildningar i samband med exponering för retinoider innefattar missbildningar i centrala nervsystemet (hydrocefali, missbildningar/avvikelser i lillhjärnan, mikrocefali), ansiktsdysmorfi, gomspalt, missbildningar av ytteröröronen (avsaknad av ytteröröron och små eller frånvarande yttre hörselgångar), ögonmissbildningar (mikroftalmi), hjärt-kärlmissbildningar (konotrunkala missbildningar såsom Fallots tetrad, transposition av de stora kärlen och septumdefekter), missbildning i brässen och missbildningar i bisköldkörtlarna. Det föreligger även en ökad risk för missfall (se avsnitten 4.3 och 4.4).

Amning

Alitretinoin är mycket lipofil, och därför är övergång av alitretinoin i bröstmjölk mycket sannolik. På grund av den potentiella risken för det exponerade barnet är användning av alitretinoin kontraindicerad för ammande kvinnor.

Fertilitet

Små mängder alitretinoin (över endogena nivåer) har upptäckts i sperman från några friska försökspersoner som fick 40 mg alitretinoin och läkemedelsackumulering i sperma förväntas inte. Vid fullständig vaginal absorption skulle dessa mängder ha en försumbar effekt på den kvinnliga partners eller hennes fosters endogena plasmanivåer och verkar därför inte utgöra en risk för fostret om partnern är gravid. Baserat på icke-kliniska fynd kan den manliga fertiliteten försvagas vid behandling med Toctino (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Försämrat mörkerseende har rapporterats hos patienter som behandlas med alitretinoin och andra retinoider. Patienterna ska informeras om detta eventuella problem och uppmanas att vara försiktiga när de kör bil eller använder maskiner.

4.8 Biverkningar

Säkerhet och effekt hos Toctino för patienter med svårt kroniskt handeksem som inte svarar på behandling med starka topikala kortikosteroider, har utvärderats i två randomiserade, placebokontrollerade, dubbelblinda studier (se avsnitt 5.1).

De vanligaste biverkningarna som observeras vid behandling med alitretinoin är huvudvärk (30 mg: 23,9 %; 10 mg: 10,8 %), erytem (30 mg: 5,5 %; 10 mg: 1,7 %), illamående (30 mg: 5,1 %; 10 mg: 2,4 %), ansiktsrodnad (30 mg: 5,9 %; 10 mg: 1,6 %) och laboratorieförändringar: ökade nivåer av triglycerider (30 mg: 35,4 %; 10 mg: 17,0 %), ökat kolesterolvärde (30 mg: 27,8 %; 10 mg: 16,7 %), sänkta tyreotropinvärden (TSH, 30 mg: 8,4 %; 10 mg: 6,0 %) och minskade nivåer av fritt T4 (30 mg: 10,5 %; 10 mg: 2,9 %). Dessa reversibla biverkningar är dosberoende och kan därför lindras genom dosreduktion.

	Mycket vanliga (≥ 1/10)	Vanliga (≥ 1/100 < 1/10)	Mindre vanliga (≥ 1/1000, < 1/100)	Sällsynta (≥ 1/10 000 < 1/1000)	Mycket sällsynta (< 1/10 000)	Ingen känd frekvens
Blodet och lymfsystemet		Anemi, ökad järnbindningskapacitet, minskat antal monocyter, ökat antal trombocyter				
Immunsystemet						Anafylaktiska reaktioner, överkänslighet
Endokrina systemet		Minskning av TSH, minskning av fritt T4				
Psykiska störningar				Depression, försämrad depression, aggressiva tendenser, ångest, humörsvingningar	Själv mord, självmordsförsök, självmordstankar, psykotisk störning, onormalt beteende	
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk	Yrsel		Idiopatisk intrakraniell hypertension		
Ögon		Bindhinneinflammation, torra ögon, ögonirritation	Dimsyn, grå starr			Försämrat mörkerseende
Öron och balansorgan		Tinnitus				
Blodkärl		Ansiktsrodnad, högt		Vaskulit		

	Mycket vanliga (≥ 1/10)	Vanliga (≥ 1/100 < 1/10)	Mindre vanliga (≥ 1/1000, < 1/100)	Sällsynta (≥ 1/10 000 < 1/1000)	Mycket sällsynta (< 1/10 000)	Ingen känd frekvens
		blodtryck				
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum			Näsblödning			
Magtarmkanalen		Illamående, torr mun, kräkningar	Dyspepsi			Inflammatorisk tarmsjukdom
Lever och gallvägar		Transaminas stegring ¹⁾				
Hud och subkutan vävnad		Torr hud, torra läppar, läppinflammation, eksem ¹⁾ , dermatit ¹⁾ , erytem, alopeci	Klåda, utslag, hudexfoliation, asteatotiskt eksem	Nagelsjukdomar, ljusöverkänslighetsreaktion, förändrad hårkvalitet		
Muskuloskeletala systemet och bindväv		Ledvärk ¹⁾ , myalgi ¹⁾	Exostos, (hyperostos), ankyloserande spondylit			
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället		Trötthet				Perifert ödem
Undersökningar	Hypertriglyceridemi, minskat antal lipoproteiner med hög densitet, hyperkolesterolemi	Förhöjt blodkreatininfosfokinas				

¹⁾ Den totala incidensen av biverkningar var inte högre än den som observerades i motsvarande placebo-grupp.

Följande biverkningar har inte observerats i kliniska prövningar med alitretinoin men har observerats med andra retinoider: diabetes mellitus, färgblindhet (färgseendedefekter) och intolerans mot kontaktlinser (se avsnitt 4.4).

Förändringar i benmineraliseringen och extraosseösa förkalkningar har förknippats med systemisk retinoidbehandling. I kliniska studier av alitretinoin var degenerativa förändringar av ryggraden och ligamentförkalkningar vanliga fynd hos patienter med kroniskt handeksem före behandlingen (baslinjen).

Hos ett litet antal patienter förvärrades dessa något under behandlingen. Dessa observationer var förenliga med åldersberoende degenerativa förändringar. Mätningar av bentätheten (DXA) indikerade inte någon dosberoende effekt på benmineraliseringen.

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

Alitretinoin är ett derivat av A-vitamin. Alitretinoin har administrerats i onkologiska kliniska studier vid doser på mer än 10 gånger den terapeutiska dosen som ges för kroniskt handeksem. De biverkningar som observerades var förenliga med retinoidtoxicitet och innefattade svår huvudvärk, diarré, ansiktsrodnad och hypertriglyceridemi. Dessa biverkningar var reversibla.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Övriga dermatologiska medel.

ATC-kod: D11AH04

Verkningsmekanism

Retinoiders farmakologiska verkan kan förklaras genom deras effekter på cellförökning, celldifferentiering, apoptos, angiogenes, keratinisering, talgsekretion och immunmodulering. Till skillnad från andra retinoider, som är specifika agonister av antingen RAR- eller RXR-receptorer, binder alitretinoin till medlemmar av båda receptorfamiljerna. Alitretinoinns verkningsmekanism när det gäller kroniskt handeksem är okänd. Alitretinoin har uppvisat immunmodulerande och antiinflammatoriska effekter som är relevanta för hudinflammation. Alitretinoin undertrycker produktionen av kemokiner som är involverade i rekryteringen av leukocyter till hudinflammationsställen, minskar expansionen av T-lymfocyter och antigenpresenterande celler och hämmar effekten på celldifferentiering. CXCR3-ligander och CCL20-kemokiner, uttryckta i eksematösa hudlesioner, nedregleras av alitretinoin i cytokinstimulerade keratinocyter och dermala endotelceller. Dessutom undertrycker alitretinoin expansionen av cytokinaktiverade leukocytundergrupper och antigenpresenterande celler.

Det har observerats att alitretinoin påverkar talgsekretionen hos människor minimalt.

Klinisk effekt

Säkerhet och effekt för Toctino kapslar hos patienter med svårt kroniskt handeksem som inte svarar på behandling med starka topikala kortikosteroider har utvärderats i två randomiserade, dubbelblinda, placebokontrollerade fas III-studier.

Den primära ändpunkten i dessa studier var andelen patienter som fick PGA-klassificeringen (Physician's Global Assessment) utläkta eller nästan utläkta händer vid behandlingsavslut (se tabell 1). Behandlingstiden var 12–24 veckor.

BAP00089-studien (BACH) genomfördes i Europa och Kanada och omfattade 1 032 patienter med svårt kroniskt handeksem som inte svarat eller svarat övergående (inledande förbättring och försämring av sjukdomen trots fortsatt behandling) på starka topikala kortikosteroider eller som var intoleranta mot starka topikala kortikosteroider. Alla fenotyper av kroniskt handeksem ingick: cirka 30 % av patienterna hade enbart hyperkeratotiskt kroniskt handeksem, men majoriteten av patienterna hade flera fenotyper. I huvudsak alla patienter hade tecken på hudinflammation med erytem och/eller blåsor. Behandlingen med alitretinoin ledde till en avsevärt högre andel patienter med utläkta eller nästan utläkta händer jämfört med placebo. Svaret var dosberoende (se tabell 1).

Sekundära ändpunkter innefattade andel partiella respondenter (patienter som uppnådde åtminstone lindrig sjukdom), tid till svar (uppnådde utläkta eller nästa utläkta händer), reduktion av mTLSS (modified Total Lesion Symptom Score), patientens globala bedömning (PaGA) av sjukdomsgrad och minskad sjukdoms omfattning (se tabell 1).

Den andra studien, BAP001346 (HANDEL), genomfördes i USA och omfattade 596 patienter med svårt kroniskt handeksem som inte svarat eller svarat övergående (inledande förbättring och försämring av sjukdomen trots fortsatt behandling) på starka topikala kortikosteroider eller som var intoleranta mot starka topikala kortikosteroider. Försökspersonerna ansågs vara icke-respondenter om de hade svårt kroniskt handeksem efter minst 2 veckors behandling med en mycket stark lokal kortikosteroid under en run-in-period på 16 veckor. Alla fenotyper av kroniskt handeksem ingick.

Sekundära ändpunkter innefattade beräknad mediantid till svar (tid från början av den randomiserade studiebehandlingen till första PGA-bedömningen utläkta eller nästan utläkta), reduktion av mTLSS (modified Total Lesion Symptom Score), patientens globala bedömning (PaGA) av sjukdomsgrad och minskad sjukdoms omfattning vid behandlingsavslut (se tabell 1).

Tabell 1 Resultat: Primära och viktiga sekundära ändpunkter

	BAP00089 (BACH)			BAP01346 (HANDEL)	
Primär ändpunkt	10 mg	30 mg	Placebo	30 mg	Placebo
ITT-population	N = 418	N = 409	N = 205	N = 298	N = 298
PGA vid behandlingsavslut n (%)					
Totalt svar	115 (27,5 %)	195 (47,7 %)	34 (16,6 %)	118 (39,6 %)	44 (14,8 %)
Utläkta	39 (9,3 %)	90 (22,0 %)	6 (2,9 %)	58 (19,5 %)	14 (4,7 %)
Nästan utläkta	76 (18,2 %)	105 (25,7 %)	28 (13,7 %)	60 (20,1 %)	30 (10,1 %)
Jämfört med placebo ^a	P = 0,004	P < 0,001	NA	P < 0,001	NA
Sekundära ändpunkter					
PaGA vid behandlingsavslut n (%)					
Utläkta eller nästan utläkta	101 (24,2 %)	163 (39,9 %)	31 (15,1 %)	117 (39,3 %)	41 (13,8 %)
Jämfört med placebo ^a	P = 0,013	P < 0,001	NA	P < 0,001	NA
Procentuell förändring från baslinjen i mTLSS					
Medelvärde (STD)	-50,79 (36,13)	-60,80 (38,58)	-37,30 (37,65)	-53,99 (40,16)	-29,86 (37,83)
Median	-56,25	-75,0	-38,68	-67,70	-24,40
Min – Max	-100–66,7	-100–175	-100–72,7	-100–60	-100–63,6
Jämfört med placebo ^b	P < 0,001	P < 0,001	NA	P < 0,001	NA
Procentuell förändring från baslinjen i sjukdoms omfattning					
Medelvärde (STD)	-40,01 (49,57)	-54,15 (46,9)	-31,93 (45,56)	-46,56 (53,75)	-24,20 (48,21)
Median	-50,0	-75,0	-33,33	-62,50	-18,20
Min – Max	-100–200	-100–140	-100–130	-100–166,7	-100–140
Jämfört med placebo ^b	P = 0,016	P < 0,001	NA	P < 0,001	NA
Mediantid till svar vid behandlingsavslut					
Median (dagar)	115,0	85,0	141	65,0	117,0

Jämfört med placebo ^c	P = 0,01	P < 0,001	NA	P < 0,001	NA
Partiell svarsfrekvens (utläkta, nästan utläkta eller lindrig sjukdom)					
N (%)	207 (49,5 %)	254 (62,1 %)	74 (36,1 %)	NA	NA

a: Från parvis kontinuitetskorrigerade chi-två-tester jämfört med placebo baserat på andelen respondenter.

b: Från ett icke-parametriskt Kruskal Wallis-test jämfört med placebo baserat på den genomsnittliga förändringen från baslinjen.

c: Från ett Log Rank-test jämfört med placebo baserat på mediantiden till svar.

Behandlingstid

En longitudinell dosresponanalys av fas III-studier (BAP00089, BAP001346 och BAP00091 – kohort A) visade att det inte fanns något samband mellan behandlingstiden och risken för återfall när patienterna väl hade utläkta eller nästan utläkta händer. Avslutning av behandlingen rekommenderas därför för patienter vars händer läker ut eller nästan läker ut tidigare än efter 24 veckor (se avsnitt 4.2). I de pivotala kliniska studierna återfick inte 67 % av försökspersonerna som svarade på behandlingen med alitretinoin svår sjukdom inom 24 veckor efter avslutad behandling. Därför skulle de inte vara lämpliga kandidater för återbehandling inom denna tidsperiod.

Återbehandling

I en återbehandlingsstudie (BAP00091 – kohort A) undersöktes effekten och säkerheten för en andra behandlingskur hos patienter som tidigare svarat på behandlingen i BAP00089-studien men som fått ett återfall. Patienterna randomiserades till samma dos som de fick vid den första behandlingen (10 eller 30 mg) eller placebo i ett förhållande på 2:1 (N=70 alitretinoin, N=47 placebo). Resultaten tyder på att patienter som tidigare svarat på behandling med alitretinoin kan ha nytta av återbehandling.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Alitretinoin är en förening med låg löslighet, låg permeabilitet och låg och varierande biotillgänglighet. Alitretinoin absorberas inte konsekvent från mag-tarmkanalen i fastande tillstånd. Den systemiska exponeringen förbättras avsevärt (> tvåfaldigt) när läkemedlet tas med en fettrik måltid.

In vitro-data från mag-tarmkanalen tyder på att mängden alitretinoin som är tillgänglig för absorption skiljer sig beroende på fettintaget (när läkemedlet ges med en måltid som innehåller ca 25 % fett är den tillgängliga mängden för absorption mindre än när det ges med en måltid som innehåller ca 40 % eller ca 60 % fett). Därför ska alitretinoin administreras med en huvudmåltid en gång per dag, helst vid samma tidpunkt på dagen för att maximera exponeringen.

Efter administrering av 30 mg alitretinoin en gång dagligen med en måltid som innehåller ca 40 % fett är medianvärdet för T_{max} 4 timmar, genomsnittligt C_{max} är 177 ng/ml, och genomsnittlig $AUC_{(0-\infty)}$ är 405 ng*h/ml.

Topplasmakoncentrationerna (C_{max}) och exponeringen (AUC) för alitretinoin ökar med ökande enstaka doser över intervallet 5 till 150 mg. Alitretinoin's AUC-värden ökar proportionellt med doser i intervallet 10 mg och 30 mg per dag. Alitretinoin's topplasmakoncentration (C_{max}) kan öka mindre än proportionellt med ökande dos.

Distribution

Alitretinoin binds 99,1 % till plasmaproteiner. Distributionsvolymen för alitretinoin beräknas vara större än den extracellulära volymen (> 14 l), men mindre än den totala andelen kroppsvatten.

Metabolism

Alitretinoin metaboliseras av CYP2C9-, CYP2C8- och CYP3A4-isoenzymer och bildar 4-oxo-alitretinoin. Båda föreningarna genomgår isomerisering till tretinoin (eller isotretinoin) och deras 4-oxo-metaboliter. Efter oral administrering av alitretinoin är 4-oxo-alitretinoin den huvudsakliga observerade aktiva cirkulerande metaboliten med en AUC som står för > 70 % av AUC för modersubstansen. Alitretinoin's isomerer (tretinoin och isotretinoin) och 4-oxo-alitretinoin (4-oxo-tretinoin och 4-oxo-isotretinoin) är mindre

betydelsefulla och står för $\leq 12\%$ av exponeringen för modersubstansen. 4-oxo-alitretinoin glukuronideras ytterligare och elimineras i urinen. Det finns inga konsekventa tidsberoende förändringar (varken induktion eller ackumulering) i farmakokinetiken för alitretinoin eller dess uppmätta metaboliter.

Eliminering

Alitretinoin är en endogen retinoid. Alitretinoinkoncentrationerna återgår till endogena nivåer inom 2–3 dagar efter avslutad behandling.

Utsöndringen av en radiomärkt dos alitretinoin var fullständig, ca 94 % av dosen var återfunnen inom 14 dagar. Radiomärkt material eliminerades främst i urin som metaboliter (63 %, med $< 1\%$ som oförändrad modersubstans) med en mindre fraktion (ca 30 % med 1 % som oförändrad modersubstans) i avföring. Den rikligaste föreningen vid utsöndringen var en glukuronid av 4-oxo-alitretinoin, som uppgick till 6,5 % av dosen i urin.

Elimineringshalveringstiden var i genomsnitt 9 timmar för alitretinoin och 10 timmar för 4-oxo-alitretinoin.

Farmakokinetik hos särskilda populationer

Farmakokinetiken för alitretinoin och dess uppmätta metaboliter hos särskilda populationer (fetma, kön, ålder och nedsatt njurfunktion) utvärderades i en studie av 32 försökspersoner med måttligt till svårt kroniskt handksem som fick alitretinoin i 12 till 24 veckor. Dessa analyser visade följande:

Fetma

Ökad kroppsvikt eller ökat kroppsmasseindex (BMI) resulterar inte i kliniskt signifikanta förändringar av exponeringen för alitretinoin eller 4-oxo-alitretinoin.

Kön

Det finns inga kliniskt signifikanta könsrelaterade skillnader för AUC och C_{max} för alitretinoin eller 4-oxo-alitretinoin.

Äldre

Trots att farmakokinetiska data för äldre försökspersoner är begränsade (n=6 över 60 år och n=3 över 65 år), verkar det inte finnas något samband mellan stigande ålder och dosnormaliserad AUC eller C_{max} för alitretinoin eller 4-oxo-alitretinoin.

En longitudinell dosresponsmodell från kliniska effektstudier visar att äldre försökspersoner (n=126) har ett tidigare och mer uttalat svar på behandlingen. Hos dem är sannolikheten för återfall mindre, medan sannolikheten för förhöjda triglyceridvärden efter 12–16 veckors behandling är högre hos dem.

Nedsatt njurfunktion

Farmakokinetiska data för försökspersoner med måttligt nedsatt njurfunktion är inte tillgängliga, men alitretinoin's farmakokinetik påverkas inte av lindrigt nedsatt njurfunktion, med en genomsnittligt AUC på 342 (intervall: 237–450) respektive 312 (195–576) $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$ hos personer med ett beräknat kreatininclearance på 60–90 ml/min (n=8) respektive $> 90 \text{ ml}/\text{min}$ (n=23), normaliserat till en alitretinoin-dos på 30 mg. C_{max} - och $\text{AUC}_{(0-\tau)}$ för 4-oxo-alitretinoin kan vara något högre hos försökspersoner med lindrigt nedsatt njurfunktion, men effekten är liten ($< 20\%$).

Inga data finns tillgängliga för försökspersoner med svårt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance $< 30 \text{ ml}/\text{min}$) eller njursjukdom i slutstadiet.

Nedsatt leverfunktion

En farmakokinetisk studie av åtta försökspersoner med levercirros och Child-Pugh-klassifikationen A (lindrig, n=6) eller B (måttlig, n=2) och av åtta köns-, ålders-, längd- och viktmatchade friska försökspersoner visar att det inte finns några kliniskt relevanta skillnader mellan patienter med nedsatt leverfunktion och friska försökspersoner i C_{max} (medelvärde \pm standardavvikelse [SD]): $101 \pm 40 \text{ ng}/\text{ml}$ jämfört med $144 \pm 40 \text{ ng}/\text{ml}$) eller AUC (medelvärde \pm SD: $248 \pm 116 \text{ ng}/\text{ml}$ jämfört med $314 \pm 86 \text{ ng}/\text{ml}$)

för alitretinoin. C_{\max} (medelvärde \pm SD: 30 ± 20 ng/ml jämfört med 56 ± 25 ng/ml) och AUC (medelvärde \pm SD: 162 ± 82 ng/ml jämfört med 219 ± 49 ng/ml) för 4-oxo-alitretinoin är lägre hos patienter med nedsatt leverfunktion.

Det finns inga data tillgängliga för försökspersoner med svårt nedsatt leverfunktion och begränsade data för patienter med måttligt nedsatt leverfunktion.

Kinetiken för alitretinoin har inte studerats på patienter under 18 år.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Akut toxicitet

Som med andra retinoider var alitretinoinns akuta toxicitet låg hos möss och råttor. LD_{50} efter intraperitoneal administrering var > 4000 mg/kg efter 24 timmar och 1400 mg/kg efter 10 dagar. LD_{50} efter oral administrering till råttor var 3000 mg/kg.

Kronisk toxicitet

Alitretinoin testades i långtidsstudier på upp till 9 månader på hundar och 6 månader på råttor. Tecknen på toxicitet var dosrelaterade och inträffade vid exponeringar liknande den terapeutiska exponeringen för människor baserat på AUC. Effekterna var karakteristiska för retinoider (förenliga med hypervitaminos A) och var i allmänhet spontant reversibla.

Teratogena effekter

Liksom andra retinoider har alitretinoin visat sig vara teratogent *in vitro* och *in vivo*.

Med anledning av de teratogena effekterna hos alitretinoin måste kvinnor som kan bli gravida följa strikta graviditetsförebyggande åtgärder under och en månad efter behandling med alitretinoin (se avsnitt 4.3, 4.4 och 4.6).

Fertilitet

Alitretinoin testades i en studie av fertilitet och tidig embryoutveckling hos råttor. Inga effekter på hanars eller honors reproduktionsparametrar observerades vid den högsta dosen som testades, vilken nådde liknande plasmakoncentrationer som dem som observerats hos människor.

Som med andra retinoider observerades reversibla effekter på reproduktionsorganen hos försöksdjur av hankön. Dessa var störd spermiebildning och degenerativa lesioner på testiklarna. Säkerhetsmarginalen för hundar med avseende på toxicitetsnivån ingen effekt på reproduktionsorganen hos försöksdjur av hankön var 1–6 för en human dos på 30 mg.

Mutagenicitet

Alitretinoin har visat sig vara icke-mutagent i tester *in vitro* och *in vivo*.

Karcinogenes

Alitretinoin testades i 2-åriga karcinogenicitetsstudier på råttor och möss. Dosrelaterad retinoidspecifik toxicitet sågs vid högre doser, men ingen karcinogen potential observerades.

Fototoxicitet

Alitretinoin befanns vara fototoxiskt *in vitro* och *in vivo*.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Hjälpmännen

Kapselfyllning:

Sojaolja, raffinerad

Sojaolja, delvis hydrerad
Triglycerider, medellångkedjiga
Gult vax
All-*rac*- α -tokoferol

Kapselhölje 10 mg:

Gelatin
Glycerol
Sorbitol, flytande (icke-kristalliserande)
Renat vatten
Röd järnoxid (E 172)
Svart järnoxid (E 172)

Kapselhölje 30 mg:

Gelatin
Glycerol
Sorbitol, flytande (icke-kristalliserande)
Renat vatten
Röd järnoxid (E 172)
Gul järnoxid (E 172)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30°C. Förvaras i originalförpackningen. Förvara blistret i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll (förpackningsstorlekar)

PVC/PE/PVDC/aluminium-blister. Förpackningsstorlek 30 mjuka kapslar.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

GlaxoSmithKline Oy
Porkalagatan 20 A
00180 Helsingfors

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Toctino 10 mg: 24078
Toctino 30 mg: 24079

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 6.10.2008

Datum för den senaste förnyelsen: 30.07.2013

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

27.11.2023