

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

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

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kapseli sisältää 10 mg tai 25 mg asitretiinia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Kapseli, kova.

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

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

### 4. KLIINISET TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

Acitretin Orifarm -valmisteen käyttöaiheet ovat:

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

#### 4.2 Annostus ja antotapa

Asitretiinia voivat määrätä ainoastaan lääkärit, joilla on kokemusta systeemisten retinoidien käytöstä. Lääkäriin pitää ymmärtää asitretiinihoitoon liittyvä teratogeenisuuden riski (katso kohta 4.6).

##### Annostus

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

##### *Aikuiset*

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

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

Ylläpitoannos tulee sovittaa terapeutiseen vasteeseen ja siedettävyyteen. Yleensä päivittäisellä 30 mg annoksella asitretiinia vielä 6–8 viikon ajan päästään optimiin terapeuttiseen tehoon psoriaasin hoidossa.

Keratinisaatiohäiriöissä ylläpitoannos tulee pitää niin matalana kuin mahdollista (mahdollisesti pienempänä kuin 10 mg päivässä). Sen ei missään tapauksessa tulisi ylittää 30 mg asitretiiniä päivässä.

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

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

#### *Pediatriset potilaat*

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

#### *Iäkkäät*

Annossuositukset ovat samat kuin muille aikuisille.

#### Yhdistelmähoito

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

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

#### Antotapa

Acitretin Orifarm -kapselit annostellaan suun kautta.

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

### **4.3 Vasta-aiheet**

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

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

### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

#### *Teratogeenisuusriski*

Lääkärin tulee antaa kaikki tiedot teratogeenisuuteen liittyvästä riskistä ja tiukoista raskauden ehkäisyn liittyvistä menetelmistä kaikille potilaille, sekä miehille että naisille.

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

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

#### *Veren luovutus*

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

#### *Maksan toiminta*

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

#### *Kolesteroli/triglyseridit*

Seerumin kolesteroli- ja triglyseridiarvoja (paastoarvoja) tulee seurata ennen hoidon aloittamista, kuukauden päästä hoidon aloittamisesta ja sen jälkeen joka kolmas kuukausi hoidon aikana.

#### *Korkean riskin potilaat*

Asitretiinihoitoa saavilla riskipotilailla (diabetes, alkoholismi, liikalihavuus, kardiovaskulaariset riskitekijät tai lipidiaineenvaihdunnan häiriöt) on seurattava tiheämmin seerumin lipidiarvoja ja/tai verensokeriarvoja ja muita kardiovaskulaarista riskiä ennustavia tekijöitä kuten verenpainetta. Diabeetikoilla retinoidit voivat joko parantaa tai huonontaa glukoositoleranssia. Verensokeriarvot on tästä syystä tarkistettava tavallista useammin hoidon alkuvaiheessa. Kaikilla riskipotilailla, joilla kardiovaskulaariset riskitekijät eivät palaudu normaaleiksi tai huonontuvat entisestään, tulee harkita annoksen pienentämistä tai hoidon lopettamista.

#### *Luumuutokset aikuisilla ja lapsilla*

Aikuisilla, erityisesti iäkkäillä, joilla Acitretin Orifarm -hoito on pitkäaikaista, tulisi säännöllisesti seurata mahdollisia luutumispoikkeamia asianmukaisin menetelmin (katso kohta 4.8). Mikäli luutumispoikkeamia on havaittavissa, on lääkityksen jatkamisesta neuvoteltava potilaan kanssa ja arvioitava huolellisesti hänen henkilökohtainen hyöty-riskisuhteensa. Lapsilla on satunnaisesti raportoitu etretinaatin pitkäaikaikäiskäytön yhteydessä luumuutoksia, kuten ennen aikaista epifyysilevyjen sulkeutumista, luuston hyperostoosia ja luuston ulkopuolista kalkkiutumista. Näitä vaikutuksia voi ilmetä myös asitretiinihoidon aikana. Asitretiinihoito lapsilla ei siten ole suositeltu, jollei lääkärin mielestä hoidon hyödyt ole suuremmat kuin riskit ja muut vaihtoehtoiset hoidot eivät ole toimineet. Poikkeustapauksissa tämä hoito voidaan toteuttaa lapsille, jos tuki- ja liikuntaelinten epämuodostumia ja kasvua tarkkaillaan säännöllisesti. Kaikki luumuutoksiin viittaavat oireet (rajoittunut liikkuvuus, luukipu) tulee tutkia huolellisesti. Niin pian kuin sairaus sallii, asitretiinin käyttö tulee keskeyttää.

#### *Hyvänlaatuinen kallonsisäinen paine*

Hyvänlaatuista kallonsisäistä painetta on raportoitu harvoin. Acitretin Orifarm -lääkitys on heti lopetettava niiltä potilailta, jotka hoidon aikana kärsivät vaikeasta päänsärystä, pahoinvoinnista, oksentelusta ja näköhäiriöistä, ja heidät on ohjattava neurologisiin tutkimuksiin ja hoitoon (ks. kohta 4.8).

#### *UV-säteily*

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

#### *Mielialavaikutukset*

Korkea-annoksinen retinoidihoito voi aiheuttaa mielialan vaihteluita, kuten ärtyneisyyttä, aggressiivisuutta ja masennusta.

#### *Heikentynyt hämäränäkö*

Heikentynyttä hämäränäköä on raportoitu asitreiinihoidon aikana. Potilaille on kerrottava tästä mahdollisesta ongelmasta ja heitä on kehoitettava noudattamaan varovaisuutta pimeällä ajaessa. Näköongelmia tulee seurata tarkasti (ks. kohta 4.7 ja 4.8).

#### *Piilolinssit*

Piilolinssien käyttö voi tulla mahdottomaksi silmien kuivuudesta johtuen. Potilaille, jotka käyttävät piilolinsejä, ei tulisi määrätä lääkettä tai heidän tulee käyttää silmälaseja hoitojakson ajan.

#### *Muut varoitukset*

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

### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

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

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

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

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

Terveillä vapaaehtoisilla tehdyssä tutkimuksessa asitreiinin kerta-annoksen ja etanolin samanaikaisen käytön havaittiin johtavan erittäin teratogeenisen etretinaatin muodostumiseen. Tämän metaboliareitin mekanismi on tuntematon, joten ei tiedetä, onko mahdollisesti myös muita yhteisvaikutuksia aiheuttavia aineita. Hedelmällisessä iässä olevien naisten ei siten tule käyttää alkoholia (juomissa, ruoissa tai lääkkeissä) asitreiinihoidon aikana ja 2 kuukautta hoidon lopettamisen jälkeen (katso kohdat 4.4 ja 5.2).

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

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

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

### **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

<b>Asitreiini on voimakkaasti teratogeeninen. Se on vasta-aiheinen kaikilla naisilla, jotka voivat tulla raskaaksi hoidon aikana tai 3 vuoden aikana hoidon päättymisestä. Riski epämuodostuneen lapsen</b>
---

**synnyttämislle on erityisen korkea, jos asitreiiniä otetaan ennen raskautta tai raskauden aikana riippumatta hoidon kestosta tai annostuksesta.**

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

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

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

Ennen asitreiinihoidon aloittamista mahdolliset riskit tulee arvioida odotettuun terapeutiseen vaikutukseen verrattuna. Tämän lisäksi tiettyjä varotoimenpiteitä tulee noudattaa TARKKAAN:

**Asitreiini on vasta-aiheinen kaikilla hedelmällisessä iässä olevilla naisilla, paitsi jos joku seuraavista ehdoista täyttyy:**

- 1) Potilas kärsii vakavasta keratinisaatiohäiriöstä, joka on resistentti tavallisille hoidoille.
- 2) Voidaan luottaa, että potilas ymmärtää ja noudattaa lääkärin ohjeita.
- 3) Potilas on kykenevä noudattamaan ehkäiseviä toimenpiteitä luotettavasti ja epäonnistumatta.
- 4) On ehdottoman olennaista, että jokainen hedelmällisessä iässä oleva nainen, jolle aloitetaan asitreiinihoito, käyttää tehokasta raskaudenehkäisyä (mielellään 2 toisiaan täydentävää menetelmää) keskeytyksettä neljän viikon ajan ennen hoitoa, hoidon aikana ja 3 vuotta asitreiinihoidon päättymisen jälkeen. Potilasta tulee neuvoa ottamaan yhteyttä lääkäriin välittömästi raskausepäilyn herätessä.
- 5) Hoito voidaan aloittaa toisena tai kolmantena päivänä seuraavien normaalien kuukautisten aikana.
- 6) Hoitoa aloittaessa raskaustestin tulos (vähimmäisherkyys 25 mIU/mL) on oltava negatiivinen kolme päivää ennen kuin ensimmäinen annos annetaan. Hoidon aikana tulee tehdä raskaustesti kuukausittain. Korkeintaan 3 päivää vanha negatiivinen raskaustesti on pakollinen, ennen kuin voidaan antaa lääkemääräys. Hoidon lopettamisen jälkeen raskaustesti tulee tehdä 1–3 kuukauden välein 3 vuoden ajan siitä, kun viimeinen annos on annettu.
- 7) Ennen kuin asitreiinihoito aloitetaan, lääkärin on annettava hedelmällisessä iässä olevalla potilaalle yksityiskohtainen tieto noudatettavista varotoimenpiteistä, hyvin vakavan epämuodostuman riskistä ja mahdollisista tulevista seurauksista, jos tulee raskaaksi asitreiinihoidon aikana tai 3 vuoden aikana hoidon päättymisestä.
- 8) Samaa tehokasta ja keskeytyksetöntä ehkäisytapaa tulee noudattaa joka kerta, kun hoito toistetaan, riippumatta siitä, kuinka pitkä välissä oleva aika on ollut, ja sitä tulee jatkaa 3 vuotta jälkeenpäin.
- 9) Jos potilas tulee raskaaksi varotoimenpiteistä huolimatta, on olemassa vakava sikiön epämuodostuman riski (esim. kallonpuoleiset viat, sydämen ja verisuoniston tai keskushermoston epämuodostumat,

luuston ja kateenkorvan viat), ja itsestään tapahtuvan raskaudenkeskeytyksen mahdollisuus on kohonnut. Tämä riski on erityisesti hoidon aikana ja 2 kuukautta hoidon jälkeen. Riski on matalampi, kun hoidon päättymisestä on kulunut 3 vuotta (erityisesti naisilla, jotka eivät ole käyttäneet alkoholia), mutta sitä ei voida kokonaan poissulkea johtuen mahdollisesta etretinaatin muodostumisesta.

- 10) Hedelmällisessä iässä olevien naisten ei tule käyttää alkoholia (juomassa, ruoassa tai lääkkeissä) asitretiinihoidon aikana ja 2 kuukautta hoidon lopettamisen jälkeen (katso kohdat 4.4, 4.5 ja 5.2).

Ensisijainen ehkäisymenetelmä voi olla yhdistelmäehkäisyvalmiste tai kohdunsisäinen laite, ja on suositeltavaa käyttää myös kondomia tai pessaaaria. Matala-annoksiset, vain progestiinia sisältävät valmisteet (minipillerit) eivät ole suositeltuja johtuen mahdollisista häiriöistä niiden raskautta ehkäisevässä vaikutuksessa.

Käytettävissä olevat tiedot osoittavat pientä tai olematonta riskiä teratogeenisille vaikutuksille, jos äidit ovat altistuneet sellaisten miesten, joita on hoidettu asitretiinilla, siemennesteelle.

#### Raskaus

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

#### Imetys

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

### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

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

### **4.8 Haittavaikutukset**

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

Asitretiiniin raportoidut haittavaikutukset on lueteltu alla elinjärjestelmien ja esiintymistiheyksien mukaan. Haittavaikutusten yleisyys on määritelty seuraavasti:

Hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ )

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

Melko harvinainen ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ )

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

Hyvin harvinainen ( $< 1/10\ 000$ )

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)

<b>Infektiot</b> Tuntematon	<i>Candida albicans</i> -sienen aiheuttama vulvovaginiitti
<b>Immuunijärjestelmä</b> Tuntematon	Tyypin I yliherkkyysoireyksiä
<b>Hermosto</b> Yleinen	Päänsärky

Melko harvinainen	Huimaus
Harvinainen	Perifeerinen neuropatia
Hyvin harvinainen	Hyvänlaatuinen kallonsisäinen paine (ks. kohta 4.4)
<b>Silmät</b>	
Hyvin yleinen	Limakalvojen kuivuminen ja tulehdus (esim. konjunktiviitti, kserofoalmia), joka voi johtaa piilolinssien intoleranssiin
Melko harvinainen	Näön hämärtyminen
Hyvin harvinainen	Hämäräsokeus (ks. kohta 4.4), ulseratiivinen keratiitti
<b>Kuulo ja tasapainoelin</b>	
Tuntematon	Heikentynyt kuulo, tinnitus
<b>Verisuonisto</b>	
Tuntematon	Punastuminen, hiussuonivuoto-oireyhtymä / retinoinihappo-oireyhtymä
<b>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</b>	
Hyvin yleinen	Limakalvojen kuivuminen ja tulehdus (esim. nenäverenvuoto ja nuha)
Tuntematon	Dysfonia
<b>Ruoansulatuselimistö</b>	
Hyvin yleinen	Suun kuivuminen, jano
Yleinen	Suutulehdus, ruoansulatuskanavan vaivat (esim. vatsakipu, ripuli, pahoinvointi, oksentelu)
Melko harvinainen	Ientulehdus
Hyvin harvinainen	Makuhäiriö, peräsuoliverenvuoto
<b>Maksa ja sappi</b>	
Melko harvinainen	Hepatiitti
Hyvin harvinainen	Ikterus
<b>Iho ja ihonalainen kudos</b>	
Hyvin yleinen	Kuivat huulet, keiliitti (josta voi aiheutua halkeamia), kuiva iho, pruritus, alopecia, hilseily (erityisesti kämmenissä ja jalkojen pohjissa)
Yleinen	Ihon hauraus, rasvainen iho, dermatiitti, hiusten epänormaali rakenne, kynsien haurastuminen, kynsivallin tulehdus, eryteema
Melko harvinainen	Ihon halkeamat, rakkulainen dermatiitti, valoyliherkkyysoireyhtymä
Tuntematon	Pyogeeninen granulooma, silmäripsien tai kulmakarvojen menetys, angioedeema, nokkosihottuma, ihon ohentuminen, eksfoliativinen dermatiitti
<b>Luusto, lihakset ja sidekudos</b>	

Yleinen  Hyvin harvinainen	Nivelkipu, lihaskipu  Luukipu, eksostoosi (ylläpitohoito retinoideilla voi johtaa selkärangan olemassa olevan hyperostoosin pahenemiseen, uusien hyperostoottisten leesioden ilmaantumiseen ja ylimääräiseen kalkkiutumiseen) (ks. kohta 4.4)
<b>Yleis oireet ja antopaikassa todettavat haitat</b> Yleinen	Perifeerinen turvotus
<b>Tutkimukset</b> Hyvin yleinen	Kohonneet seerumin kolesteroliarvot, kohonneet seerumin triglyseridit, maksan toimintakokeiden poikkeavuudet (mukaan lukien transaminaasit sekä alkalinen fosfataasi; muutokset ovat yleensä ohimeneviä ja korjaantuvia) (ks. kohta 4.4)  Hyperlipidemia. Korjaantuvia seerumin triglyseridi- ja kolesteroliarvojen nousuja on havaittu annettaessa suuria asitreiniannoksia etenkin riskipotilaille (potilaat, joilla rasva-aineenvaihdunnan häiriöitä, diabetes mellitus, ylipaino, alkoholismi) (ks. kohta 4.4). Tähän liittyvää aterogeneesin riskiä ei voida poissulkea, mikäli edellä mainitut muutokset ovat pitkäkestoisia

#### Pediatriset potilaat

Lapsilla on satunnaisesti raportoitu etretinaatin pitkäaikaiskäytön yhteydessä luumuutoksia, kuten ennen aikaista epifyysilevyjen sulkeutumista, luuston hyperostoosia ja luuston ulkopuolista kalkkiutumista. Näitä vaikutuksia voi ilmetä myös asitreinihoidon aikana. Lasten kasvuparametreja ja luuston kehittymistä on seurattava tarkasti.

#### Diabeetikot

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

#### **Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen**

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

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

#### **4.9 Yliannostus**

Akuuteissa yliannostustapauksissa lääkkeen nauttiminen on välittömästi lopetettava. Muut erityistoimenpiteet ovat tarpeettomia valmisteen alhaisen akuutin toksisuuden vuoksi.

Yliannostusoireet ovat samat kuin akuutissa A-hypervitaminoosissa, ts. päänsärky, huimaus, pahoinvointi tai oksentelu, uneliaisuus, ärtyneisyys ja kutina.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**



Farmakoterapeuttinen ryhmä: Systemisesti käytettävä psoriaasilääke  
ATC-koodi: D05BB02

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

## 5.2 Farmakokineetiikka

### Imeytyminen

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

### Jakautuminen

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

### Metabolia

Asitretiini isomerisoituu 13-cis-isomeeriksi ja metaboloituu edelleen glukuronidaation ja sivuketjun pilkkoutumisen kautta.

### Eliminaatio

Toistuvassa annostelussa eliminaation puoliintumisaika oli noin 50 tuntia potilailla, joiden ikä oli 21–70 vuotta. Cis-asitretiini on plasman pääasiallinen metaboliitti ja sen puoliintumisaika on 60 tuntia. Cis-asitretiini on myös teratogeeninen. Pisin havaittu asitretiinin eliminaation puoliintumisaika näillä potilailla (96 tuntia) ja cis-asitretiinilla (123 tuntia) olettaen, että kinetiikka on lineaarinen, voidaan arvioida, että yli 99 % asitretiinista on eliminoitunut noin 36 päivän kuluttua pitkäaikaisen lääkityksen loputtua. Lisäksi, asitretiinin ja cis-asitretiinin plasmapitoisuuksien on havaittu laskeneen herkkyysrajan alapuolelle (< 6 ng/ml) 36 päivän kuluttua lääkityksen loputtua. Asitretiini erittyy pelkästään metaboliitteina suunnilleen yhtä suurina määrinä munuaisten ja sapen kautta.

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

## 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

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

## 6. FARMASEUTTISET TIEDOT

### 6.1 Apuaineet

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

## **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

## **6.3 Kestoaika**

3 vuotta.

## **6.4 Säilytys**

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

## **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

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

Pakkauskoot:

10 mg: 50 ja 100 kovaa kapselia

25 mg: 30, 50 ja 100 kovaa kapselia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

## **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

Käyttämätön valmiste tai lääkejätteet tulee hävittää paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

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

## **8. MYYNTILUVAN NUMEROT**

10 mg: 33560

25 mg: 33561

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

14.08.2017