

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

TOCTINO kapsułki miękkie 10 mg
TOCTINO kapsułki miękkie 30 mg

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda kapsułka miękka zawiera 10 mg lub 30 mg alitretynoiny.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Olej sojowy

Każda kapsułka 10 mg zawiera 176,50 mg oleju sojowego.
Każda kapsułka 30 mg zawiera 282,40 mg oleju sojowego.

Sorbitol

Każda kapsułka 10 mg zawiera 20,08 mg sorbitolu.
Każda kapsułka 30 mg zawiera 25,66 mg sorbitolu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułki miękkie.

TOCTINO kapsułki miękkie 10 mg:

Owalne kapsułki o długości około 11 mm i szerokości 7 mm, oznaczone symbolem „A1” o barwie brązowej.

TOCTINO kapsułki miękkie 30 mg

Owalne kapsułki o długości około 13 mm i szerokości 8 mm, oznaczone symbolem „A3” o barwie czerwono-brązowej.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy TOCTINO jest przeznaczony do stosowania u osób dorosłych z ciężkim przewlekłym wypryskiem rąk, który nie odpowiada na leczenie silnymi kortykosteroidami do stosowania miejscowego.

Odpowiedź na leczenie jest bardziej prawdopodobna u pacjentów, u których wyprysk ma głównie cechy hiperkeratotyczne, niż u tych, u których wyprysk występuje przeważnie w postaci potówki (patrz punkt 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Produkt leczniczy TOCTINO powinien być przepisywany wyłącznie przez dermatologa lub lekarza mającego doświadczenie w zakresie stosowania retynoidów o działaniu ogólnym, w pełni rozumiejących ryzyko związane z leczeniem retynoidami o działaniu ogólnym i wymagania w zakresie monitorowania pacjentów. Kobietom w wieku rozrodczym produkt leczniczy TOCTINO należy wypisywać w ilości ograniczonej do 30 dni leczenia; kontynuacja leczenia wymaga wydania nowej recepty. Najlepiej, aby test ciążowy, wypisanie recepty i zrealizowanie recepty na produkt leczniczy TOCTINO nastąpiło tego samego dnia.

Zalecana dawka produktu leczniczego TOCTINO wynosi 10 mg lub 30 mg raz na dobę.

Zalecana dawka początkowa produktu leczniczego Tactino wynosi 30 mg raz na dobę. U pacjentów z niemożliwymi do zaakceptowania reakcjami niepożądanymi na lek w dawce 30 mg, można rozważyć zmniejszenie dawki do 10 mg raz na dobę. W badaniach dawek dobowych 10 mg i 30 mg wykazano, że obie dawki prowadziły do ustąpienia zmian chorobowych. Dawka 30 mg pozwalała uzyskać szybszą odpowiedź i wyższy wskaźnik odpowiedzi. Dawce dobowej 10 mg rzadziej towarzyszyły zdarzenia niepożądane (patrz punkt 5.1).

Czas trwania leczenia

Można zastosować cykl leczenia produktem leczniczym TOCTINO trwający 12 do 24 tygodni w zależności od odpowiedzi na leczenie. Przerwanie terapii jest wskazane w przypadku pacjentów, u których uzyskano zupełne lub prawie zupełne ustąpienie zmian chorobowych na rękach wcześniej niż w 24. tygodniu leczenia (patrz punkt 5.1). Należy również rozważyć przerwanie terapii u pacjentów, u których po pierwszych 12 tygodniach ciągłej terapii, choroba ma nadal ciężką postać.

Ponowne leczenie

W razie nawrotu choroby pacjenci mogą odnieść korzyść z kolejnych cykli leczenia produktem leczniczym TOCTINO (patrz punkt 5.1).

Sposób podawania

Kapsułki należy przyjmować raz na dobę wraz z głównym posiłkiem, najlepiej o tej samej porze każdego dnia (patrz punkt 5.2).

Produkt leczniczy TOCTINO nie powinien być przepisywany, jeśli wyprysk u pacjenta można odpowiednio opanować standardowym postępowaniem, w tym poprzez ochronę skóry, unikanie alergenów i substancji drażniących oraz leczenie silnymi kortykosteroidami stosowanymi miejscowo.

Dzieci i młodzież

TOCTINO nie jest zalecany do stosowania u pacjentów w wieku poniżej 18 lat.

Zaburzenia czynności nerek

Stosowanie produktu leczniczego TOCTINO jest przeciwwskazane u pacjentów z ciężkimi bądź schyłkowymi zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 4.3). Ze względu na brak wystarczających danych, stosowanie produktu leczniczego TOCTINO nie jest wskazane u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 5.2).

U pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek nie jest konieczna zmiana dawki ani częstości podawania produktu (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Stosowanie produktu leczniczego TOCTINO jest przeciwwskazane u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.3).

Pacjenci w podeszłym wieku

U pacjentów w podeszłym wieku nie jest konieczna zmiana dawki ani częstości podawania leku (patrz punkt 5.2).

4.3 Przeciwwskazania

Ciąża jest bezwzględnym przeciwwskazaniem do leczenia produktem leczniczym TOCTINO (patrz punkt 4.6).

Produkt leczniczy TOCTINO jest przeciwwskazany u kobiet w wieku rozrodczym, chyba że spełnione zostały wszystkie warunki Programu Zapobiegania Ciąży (patrz punkt 4.4).

TOCTINO zawiera olej sojowy i sorbitol. Pacjenci z uczuleniem na orzeszki ziemne, soję lub z rzadką wrodzoną nietolerancją fruktozy nie powinni przyjmować tego produktu leczniczego.

Produkt leczniczy TOCTINO jest przeciwwskazany u kobiet karmiących piersią.

TOCTINO jest również przeciwwskazany u pacjentów:

- z niewydolnością wątroby,
- z ciężką niewydolnością nerek,
- z niekontrolowaną hipercholesterolemią,
- z niekontrolowaną hipertrójglicydemią,
- z niekontrolowaną niedoczynnością tarczycy,
- z nadmiarem witaminy A,
- z nadwrażliwością na alitretynoinę, na inne retynoidy lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1, w szczególności w razie uczulenia na orzeszki ziemne lub soję,
- leczonych jednocześnie tetracyklinami (patrz punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Działanie teratogenne

TOCTINO jest lekiem o silnym działaniu teratogennym u ludzi powodującym często występujące ciężkie i zagrażające życiu wady wrodzone.

TOCTINO jest bezwzględnie przeciwwskazany do stosowania u:

- kobiet w ciąży
- kobiet w wieku rozrodczym, chyba że spełnione zostały wszystkie poniższe warunki Programu Zapobiegania Ciąży.

Program Zapobiegania Ciąży

Ten produkt leczniczy ma działanie TERATOGENNE.

Stosowanie alitretynoiny jest przeciwwskazane u kobiet w wieku rozrodczym, chyba że spełnione zostały wszystkie poniższe warunki Programu Zapobiegania Ciąży:

- Produkt leczniczy TOCTINO jest przeznaczony do stosowania u osób dorosłych z ciężkim przewlekłym wypryskiem rąk, który nie odpowiada na leczenie silnymi kortykosteroidami do stosowania miejscowego (patrz punkt 4.1 Wskazania do stosowania).

- Możliwość zajścia w ciążę musi zostać oceniona dla wszystkich pacjentek.
- Pacjentka rozumie ryzyko działań teratogennych.
- Pacjentka rozumie konieczność ścisłej comiesięcznej obserwacji.
- Pacjentka rozumie i akceptuje konieczność stosowania skutecznej, nieprzerywanej antykoncepcji przez 1 miesiąc przed rozpoczęciem leczenia, w trakcie trwania leczenia i przez 1 miesiąc po zakończeniu leczenia. Należy stosować co najmniej jedną wysoce skuteczną (tzn. niezależną od użytkownika) metodę antykoncepcji, lub dwie uzupełniające się metody antykoncepcji zależne od użytkownika.
- Przy wyborze metody antykoncepcji należy w każdym przypadku wziąć pod uwagę indywidualne uwarunkowania, z uwzględnieniem ich omówienia z pacjentką, tak aby zapewnić jej zaangażowanie i stosowanie się do zaleceń dotyczących wybranych środków.
- Nawet jeśli u pacjentki nie występuje miesiączkowanie, powinna przestrzegać wszystkich zaleceń w zakresie skutecznej antykoncepcji.
- Pacjentka jest poinformowana o potencjalnych konsekwencjach zajścia w ciążę, jest ich świadoma oraz rozumie konieczność szybkiej konsultacji z lekarzem w razie ryzyka zajścia w ciążę lub gdy podejrzewa, że jest w ciąży.
- Pacjentka rozumie i akceptuje konieczność regularnego poddawania się testom ciążowym przed leczeniem, w trakcie leczenia – optymalnie co miesiąc – oraz po 1 miesiącu od zakończenia leczenia.
- Pacjentka poświadcza, że zrozumiała zagrożenia i niezbędne środki ostrożności związane ze stosowaniem alitretynoiny.

Warunki te dotyczą również kobiet, które nie są obecnie aktywne seksualnie, chyba że lekarz wystawiający receptę na ten produkt leczniczy uzna, iż istnieją jednoznaczne powody wskazujące, że nie ma ryzyka zajścia w ciążę.

Lekarz wystawiający receptę na ten produkt leczniczy powinien upewnić się, że:

- Pacjentka przestrzega wymagań dotyczących zapobiegania ciąży podanych powyżej i potwierdziła, że zrozumiała te zagadnienia.
- Pacjentka potwierdziła zapoznanie się z wyżej wymienionymi wymaganiami.
- Pacjentka rozumie, że musi konsekwentnie i prawidłowo stosować co najmniej jedną wysoce skuteczną (tzn. niezależną od użytkownika) metodę antykoncepcji, lub dwie uzupełniające się metody antykoncepcji zależne od użytkownika przez co najmniej 1 miesiąc przed rozpoczęciem leczenia, w trakcie trwania leczenia i przez 1 miesiąc po zakończeniu leczenia.
- Ujemny wynik testu ciążowego uzyskano przed leczeniem, w trakcie leczenia i po 1 miesiącu od zakończenia leczenia. Należy udokumentować terminy i wyniki testów ciążowych.

W przypadku zajścia w ciążę w trakcie leczenia alitretynołą, leczenie musi być przerwane, a pacjentkę należy skierować na badanie i po poradę do odpowiedniego lekarza doświadczonego w badaniu teratogenności.

Jeżeli kobieta zajdzie w ciążę po zakończeniu leczenia, zachodzi wysokie ryzyko ciężkich i poważnych wad rozwojowych płodu. Ryzyko to utrzymuje się do czasu całkowitej eliminacji produktu, czyli do jednego miesiąca po zakończeniu leczenia.

Antykoncepcja

Pacjentkom należy przekazać wyczerpujące informacje na temat zapobiegania ciąży i skierować je w celu uzyskania porady w sprawie antykoncepcji, jeśli nie stosują one skutecznej antykoncepcji. Jeśli lekarz wystawiający receptę na ten produkt leczniczy nie ma kompetencji, aby udzielić takich informacji, pacjentkę należy skierować do odpowiedniego lekarza specjalisty.

Jako niezbędne minimum, pacjentki, które mogą zajść w ciążę muszą stosować co najmniej jedną wysoce skuteczną (tzn. niezależną od użytkownika) metodę antykoncepcji, lub dwie uzupełniające się

metody antykoncepcji zależne od użytkownika przez co najmniej jeden miesiąc przed rozpoczęciem leczenia, w trakcie trwania leczenia i przez 1 miesiąc po zakończeniu leczenia alitretynołą, nawet w przypadku całkowitego braku miesiączek.

Przy wyborze metody antykoncepcji należy w każdym przypadku wziąć pod uwagę indywidualne uwarunkowania, z uwzględnieniem ich omówienia z pacjentką, tak aby zapewnić jej zaangażowanie i stosowanie się do zaleceń dotyczących wybranych środków.

Testy ciążowe

Zgodnie z miejscową praktyką, zalecane jest przeprowadzenie nadzorowanych przez personel medyczny testów ciążowych o minimalnej czułości 25 mIU/mL w sposób opisany poniżej:

Przed rozpoczęciem terapii

Co najmniej na jeden miesiąc po rozpoczęciu stosowania antykoncepcji oraz krótko (optymalnie na kilka dni) przed pierwszym przepisaniem produktu leczniczego, u pacjentki powinien być przeprowadzony test ciążowy nadzorowany przez personel medyczny. Test ten powinien wykazać, że pacjentka nie jest w ciąży w momencie rozpoczęcia leczenia alitretynołą.

Wizyty kontrolne

Wizyty kontrolne należy przeprowadzać w regularnych odstępach czasu, optymalnie co miesiąc. Należy ustalić konieczność przeprowadzenia wielokrotnych comiesięcznych testów ciążowych zgodnie z lokalnymi praktykami, biorąc pod uwagę między innymi aktywność seksualną pacjentki, ostatnie cykle miesięczkowe (zaburzenia miesięczkowania, nieregularne miesięczkowanie lub całkowity brak miesiączek) oraz metodę antykoncepcji. Jeśli jest to wskazane, kontrolne testy ciążowe należy przeprowadzić w dniu wizyty, podczas której lekarz przepisze produkt leczniczy lub w ciągu 3 dni przed tą wizytą.

Zakończenie leczenia

Miesiąc po zakończeniu leczenia, u kobiet należy wykonać końcowy test ciążowy.

Ograniczenia dotyczące przepisywania i wydawania produktu leczniczego

Kobietom w wieku rozrodczym należy optymalnie przepisywać alitretynołą w ilości ograniczonej do 30 dni leczenia, w celu zapewnienia regularnego odbywania wizyt kontrolnych, w tym testów ciążowych i monitorowania. Najlepiej, aby wykonanie testu ciążowego, wypisanie recepty i zrealizowanie recepty na alitretynołą nastąpiło tego samego dnia.

Comiesięczne wizyty kontrolne pozwalają zagwarantować regularne przeprowadzanie testów ciążowych i monitorowanie oraz upewnienie się, że pacjentka nie jest w ciąży przed otrzymaniem kolejnego cyklu kuracji.

Pacjenci płci męskiej

Dostępne dane sugerują, że poziom ekspozycji matki na produkt leczniczy TOCTINO zawarty w spermie pacjentów leczonych produktem leczniczym TOCTINO nie jest wystarczająco wysoki, aby był związany z teratogennym działaniem. W oparciu o obserwacje pozakliniczne ustalono, że płodność u mężczyzn może zostać upośledzona wskutek leczenia produktem leczniczym TOCTINO (patrz punkt 5.3). Pacjenci płci męskiej powinni pamiętać, że nie wolno im dzielić się produktem leczniczym z żadną inną osobą, a szczególnie z kobietami.

Dodatkowe środki ostrożności

Pacjentów należy pouczyć, aby nigdy nie przekazywali tego produktu leczniczego innej osobie i aby zwrócili wszelkie nieużyte kapsułki farmaceutyczne po zakończeniu leczenia.

Pacjenci nie powinni być dawcami krwi w trakcie terapii i przez 1 miesiąc po zaprzestaniu przyjmowania alitretynoiny, z powodu potencjalnego zagrożenia dla płodu u pacjentki w ciąży otrzymującej transfuzję krwi.

Materiały edukacyjne

Aby pomóc w zapobieganiu ekspozycji płodu na działanie alitretynoiny lekarzom wypisującym receptę, farmaceutom i pacjentom, przedstawiciel podmiotu odpowiedzialnego udostępni materiały edukacyjne w celu zwiększenia skuteczności ostrzeżeń o teratogenności alitretynoiny, udzielenia porad na temat antykoncepcji przed rozpoczęciem terapii i poinformowania o konieczności przeprowadzania testów ciążowych.

Wszyscy pacjenci, zarówno mężczyźni, jak i kobiety, powinni otrzymać wyczerpujące informacje na temat ryzyka teratogennego i rygorystycznych metod zapobiegania ciąży, które podano w Programie Zapobiegania Cięży.

Zaburzenia psychiczne

U pacjentów leczonych alitretynoina (patrz punkt 4.8), zgłaszane były: depresja, nasilenie się depresji, lęk, skłonność do agresji, wahania nastroju, objawy psychotyczne oraz, bardzo rzadko myśli samobójcze, próby samobójcze i samobójstwa (patrz punkt 4.8).

Szczególne ostrożności konieczne są u pacjentów z depresją w wywiadzie. Wszyscy pacjenci powinni być monitorowani pod względem objawów depresji i w razie konieczności, kierowani na odpowiednie leczenie. Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym TOCTINO oraz w trakcie każdej wizyty kontrolnej, należy spytać pacjenta o wystąpienie zaburzeń psychicznych, depresji lub zmian nastroju. Pacjent powinien przerwać przyjmowanie produktu leczniczego TOCTINO jeśli wystąpi u niego depresja, zmiany nastroju, psychoza lub agresja. Jednakże przerwanie podawania produktu leczniczego TOCTINO może nie być wystarczającym działaniem, aby złagodzić te objawy, dlatego konieczna może być dalsza ocena psychiatryczna lub psychologiczna.

Uprzedzenie rodziny lub przyjaciół o możliwości wystąpienia takich objawów, może być pomocne w rozpoznaniu pogorszenia się stanu zdrowia psychicznego.

Promieniowanie UV

Działanie promieniowania ultrafioletowego jest potęgowane przez terapię retynoidami, dlatego pacjenci powinni unikać nadmiernej ekspozycji na światło słoneczne i nienadzorowane korzystanie z solarium. W razie konieczności należy stosować preparat ochronny, o dużej wartości współczynnika ochrony przed światłem, co najmniej SPF 15.

Zaburzenia w obrębie skóry i tkanki podskórnej

Pacjentom, u których wystąpi suchość skóry i ust, należy doradzić stosowanie kremu lub mleczka nawilżającego do skóry oraz balsamu do ust.

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Leczenie przy użyciu innych retynoidów o działaniu ogólnym było związane ze zmianami kostnymi, w tym z przedwczesnym zamknięciem nasady kości, hiperostozą, zwapnieniem ścięgien i więzadeł.

U pacjentów leczonych alitretynoina obserwowano ból mięśni, ból stawów i zwiększoną aktywność kinazy fosfokreatynowej w surowicy krwi.

Zaburzenia oka

Leczeniu alitretynoina towarzyszyła suchość oczu. Objawy zwykle ustępowały po przerwaniu leczenia. Suchość oczu można złagodzić, stosując maść do oczu lub tzw. sztuczne łzy. Może pojawić się nietolerancja soczewek kontaktowych, wymagająca od pacjenta noszenia w trakcie leczenia okularów.

Leczenie retynoidami o działaniu ogólnym było związane ze zmętnieniem rogówki i zapaleniem rogówki. U pacjentów leczonych alitretynoina zaobserwowano osłabienie zdolności widzenia w nocy. Objawy te zwykle ustępowały po przerwaniu leczenia.

Pacjenci, u których wystąpiły problemy ze wzrokiem, powinni zostać skierowani do okulisty. Konieczne może być odstawienie leczenia alitretynołą.

Łagodne nadciśnienie wewnątrzczaszkowe

Leczenie retynoidami o działaniu ogólnym, w tym alitretynołą, było związane wystąpieniem przypadków łagodnego nadciśnienia wewnątrzczaszkowego, przy czym część tych przypadków dotyczyła pacjentów jednocześnie przyjmujących tetracykliny (patrz punkty 4.3 i 4.5). Objawy przedmiotowe i podmiotowe łagodnego nadciśnienia wewnątrzczaszkowego obejmują ból głowy, nudności i wymioty, zaburzenia widzenia i obrzęk tarczy nerwu wzrokowego. Pacjenci, u których pojawiają się objawy łagodnego nadciśnienia wewnątrzczaszkowego, powinni natychmiast przerwać stosowanie alitretynoiny.

Metabolizm lipidów

Stosowaniu alitretynoiny towarzyszyło zwiększenie stężenia cholesterolu i trójglicerydów w osoczu krwi. Należy monitorować stężenie cholesterolu i trójglicerydów w surowicy (na czczo).

Należy przerwać stosowanie alitretynoiny, jeśli nie można utrzymać hipertrójglicydemii na dopuszczalnym poziomie.

Zapalenie trzustki

Należy zaprzestać stosowania produktu leczniczego TOCTINO jeśli wystąpią objawy zapalenia trzustki (patrz punkt 4.8).

Poziomy stężenia trójglicerydów powyżej 800 mg/dl (9 mmol/l) są czasami związane z ostrym zapaleniem trzustki, które może skończyć się zgonem.

Czynność tarczycy

U pacjentów otrzymujących alitretynołą zaobserwowano zmiany wyników testów czynnościowych tarczycy, najczęściej odwracalne zmniejszenie poziomów stężenia hormonu tyreotropowego (TSH) i wolnej tyroksyny (T4).

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Leczenie innymi retynoidami o działaniu ogólnym było związane z przemijającym i odwracalnym zwiększeniem aktywności transaminaz. W przypadku utrzymującego się, istotnego klinicznie zwiększenia aktywności transaminaz, należy rozważyć zmniejszenie dawki lub przerwanie leczenia.

Zaburzenia żołądka i jelit

Stosowanie retynoidów o działaniu ogólnym, w tym alitretynoiny, jest związane z występowaniem zapalenia jelit (w tym miejscowego zapalenia jelita krętego) u pacjentów bez zaburzeń jelitowych w wywiadzie. Jeśli zaobserwowana zostanie ciężka biegunka należy rozważyć rozpoznanie zapalenia jelit i natychmiast przerwać stosowanie alitretynoiny.

Reakcje alergiczne

Rzadko zgłaszano reakcje anafilaktyczne podczas stosowania retynoidów o działaniu ogólnym, w niektórych przypadkach po wcześniejszej ekspozycji na retynoidy stosowane miejscowo. Reakcje alergiczne skóry są zgłaszane niezbyt często. Zgłaszano poważne przypadki alergicznego zapalenia naczyń, często z plamicą (siniaki i czerwone wykwity) na kończynach, i pozaskórnych zmian chorobowych. Ciężkie reakcje alergiczne wymagają przerwania leczenia i ścisłego monitorowania.

Pacjenci z grupy wysokiego ryzyka

U pacjentów z cukrzycą, otyłością, czynnikami ryzyka choroby sercowo-naczyniowej lub zaburzeniami metabolizmu lipidów poddawanych leczeniu z zastosowaniem alitretynoiny konieczne mogą być częstsze kontrole stężenia lipidów w surowicy i (lub) stężenia glukozy we krwi.

Sorbitol

Kapsułki TOCTINO zawierają sorbitol. Pacjenci z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją fruktozy, nie powinni stosować tego produktu leczniczego.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Interakcje farmakokinetyczne

Alitretynoina jest metabolizowana z udziałem cytochromu P450 (CYP) 2C9, CYP2C8, CYP3A4 i ulega izomeryzacji.

Jednoczesne stosowanie leków, które mogą mieć wpływ na farmakokinetykę alitretynoiny

Jednoczesne podawanie inhibitorów CYP3A4, takich jak ketokonazol, zwiększa stężenie alitretynoiny w osoczu krwi, w związku z tym należy rozważyć zmniejszenie dawki alitretynoiny do 10 mg. Nie zbadano wpływu innych inhibitorów CYP3A4.

Zmniejszenie dawki do 10 mg powinno być rozważone w przypadku jednoczesnego stosowania alitretynoiny z silnymi inhibitorami CYP2C9 (np. flukonazol, mikonazol, oksandrolon) lub silnymi inhibitorami CYP2C8 (np. gemfibrozyl).

Symwastatyna nie ma wpływu na farmakokinetykę alitretynoiny.

Nie zaobserwowano żadnych interakcji farmakokinetycznych podczas jednoczesnego stosowania alitretynoiny z cyklosporyną.

Wpływ alitretynoiny na farmakokinetykę równocześnie stosowanych leków

Alitretynoina może zwiększać ekspozycję na substraty CYP2C8, dlatego jednoczesne podawanie alitretynoiny z amiodaronem (substratem CYP2C8 o długim okresie półtrwania i wąskim indeksie terapeutycznym) nie jest wskazane. Należy zachować ostrożność w wypadku jednoczesnego podawania z innymi lekami, będącymi substratami CYP2C8 (np. paklitaksel, rozyglitazon, repaglinid).

Zaobserwowano zmniejszenie stężenia symwastatyny oraz kwasowej postaci symwastatyny o <25% w osoczu krwi podczas jednoczesnego stosowania z alitretynoina. Nie zbadano wpływu na inne podobne produkty lecznicze.

Alitretynoina nie ma wpływu na farmakokinetykę ketokonazolu i cyklosporyny.

Interakcje farmakodynamiczne

Pacjenci nie powinni jednocześnie przyjmować witaminy A ani innych retynoidów z powodu ryzyka nadmiaru witaminy A.

Zgłaszano przypadki łagodnego nadciśnienia wewnątrzczaszkowego (guza rzekomego mózgu) po jednoczesnym stosowaniu retynoidów i tetracyklin. Z tego względu należy unikać jednoczesnego leczenia tetracyklinami (patrz punkty 4.3 i 4.4).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Ciąża jest bezwzględnym przeciwwskazaniem do leczenia produktem leczniczym TOCTINO (patrz punkt 4.3). Jeśli pomimo zastosowania środków ostrożności w celu zapobieżenia ciąży w trakcie leczenia produktem leczniczym TOCTINO lub w miesiącu po przerwaniu takiego leczenia pacjentka zajdzie w ciążę, istnieje znaczne ryzyko bardzo ciężkich i poważnych wad rozwojowych płodu.

Alitretynoina należy do retynoidów, co oznacza, że wykazuje silne działanie teratogenne. Wady rozwojowe płodu związane z ekspozycją na retynoidy obejmują nieprawidłowości ośrodkowego układu nerwowego (wodogłowie, wady rozwojowe/nieprawidłowości mózdzku, mikrocefalia), dysmorfie twarzy, rozszczep podniebienia, nieprawidłowości ucha zewnętrznego (brak ucha zewnętrznego, małe przewody słuchowe zewnętrzne lub ich brak), nieprawidłowości oka (małocze), nieprawidłowości sercowo-naczyniowe (wady stożka i pnia tętniczego, takie jak tetralogia Fallota, przełożenie dużych naczyń, wady przegrody), nieprawidłowości grasicy oraz nieprawidłowości przytarczyc. Stwierdzono również zwiększoną częstość występowania samoistnych poronień (**patrz punkty 4.3 i 4.4**).

Karmienie piersią

Alitretynoina jest substancją silnie lipofilną; z tego względu bardzo prawdopodobne jest jej przenikanie do mleka kobiecego. Z powodu potencjalnego ryzyka narażenia na lek dziecka, stosowanie alitretynoiny jest przeciwwskazane u matek karmiących piersią.

Płodność

Niewielkie ilości alitretynoiny (powyżej poziomu endogennej) oznaczono w spermie niektórych zdrowych ochotników przyjmujących alitretynoinę w dawce 40 mg, ale nie przewiduje się kumulacji leku w spermie. Zakładając, że lek całkowicie wchłania się przez pochwę, takie ilości leku miałyby pomijalny wpływ na endogenne stężenia leku w osoczu partnerek pacjentów lub płodu. Z tego względu nie wydaje się, aby stanowiły ryzyko dla płodu, jeśli partnerka jest w ciąży. W oparciu o obserwacje pozakliniczne ustalono, że płodność u mężczyzn może zostać upośledzona wskutek leczenia produktem leczniczym TOCTINO (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

U pacjentów leczonych alitretynołą i innymi retynoidami obserwowano silne osłabienie zdolności widzenia w nocy. Pacjentów należy poinformować o tym potencjalnym problemie i przestrzec, aby zachowali ostrożność podczas prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu.

4.8 Działania niepożądane

Bezpieczeństwo i skuteczność stosowania produktu leczniczego TOCTINO u pacjentów z ciężkim przewlekłym wypryskiem rąk (CHE), nie reagujących na leczenie silnymi kortykosteroidami stosowanymi miejscowo została oceniona w dwóch randomizowanych, podwójnie zaślepionych badaniach klinicznych kontrolowanych placebo (patrz punkt 5.1).

Najczęstsze reakcje niepożądane leku (ADR) obserwowane podczas leczenia alitretynołą to: ból głowy (30 mg: 23,9%; 10 mg: 10,8%), rumień (30 mg: 5,5%; 10 mg: 1,7%), nudności (30 mg: 5,1%; 10 mg: 2,4%), uderzenia gorąca (30 mg: 5,9%; 10 mg: 1,6%) i zmiany wartości badań laboratoryjnych obejmujące zwiększone stężenia trójglicerydów (30 mg: 35,4%; 10 mg: 17,0%), zwiększone stężenia cholesterolu (30 mg: 27,8%; 10 mg: 16,7%), zmniejszone stężenia hormonu tyreotropowego (TSH, 30 mg: 8,4%; 10 mg: 6,0%) i zmniejszone stężenia wolnej tyroksyny – T4 (30 mg: 10,5%; 10 mg: 2,9%). Te odwracalne reakcje niepożądane na lek są zależne od wielkości dawki i można je złagodzić poprzez zmniejszenie dawki.

	Bardzo często (≥1/10)	Często (≥1/100, <1/10)	Niezbędnie często (≥1/1000, <1/100)	Rzadko (≥1/10 000, <1/1000)	Bardzo rzadko (<1/10 000)	Nieznana
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		Niedokrwistość, zwiększona zdolność wiązania żelaza, zmniejszona liczba monocytów, zwiększona liczba trombocytów				
Zaburzenia układu immunologicznego						Reakcje anafilaktyczne, nadwrażliwość
Zaburzenia endokrynologiczne		Zmniejszone stężenie TSH, zmniejszone stężenie wolnej T4				
Zaburzenia psychiczne				Depresja, nasilenie objawów depresji, skłonność do agresji, lęk, zmiany nastroju	Samobójstwo, próby samobójcze, myśli samobójcze, zaburzenia psychiatryczne, zaburzenia zachowania	
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Zawroty głowy		Łagodne nadciśnienie wewnątrzczaszkowe		
Zaburzenia oka		Zapalenie spojówek, suchość oczu, podrażnienie oczu	Niewyraźne widzenie, zaćma			Pogorszenie się widzenia nocnego
Zaburzenia ucha i błędnika		Szumy uszne				
Zaburzenia naczyniowe		Uderzenia gorąca, nadciśnienie		Zapalenie naczyń		
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia			Krwotok z nosa			
Zaburzenia żołądka i jelit		Nudności, suchość w ustach, wymioty	Dyspepsja			Nieswoiste zapalenie jelit

	Bardzo często (≥1/10)	Często (≥1/100, <1/10)	Niezbyt często (≥1/1000, <1/100)	Rzadko (≥1/10 000, <1/1000)	Bardzo rzadko (<1/10 000)	Nieznana
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		Zwiększona aktywność aminotransferaz ¹⁾				
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Suchość skóry, suchość ust, zapalenie warg, wyprysk ¹⁾ , zapalenie skóry ¹⁾ , rumień, łysienie	Świąd, wysypka, łuszczenie się skóry, wyprysk z pęknięciami skóry	Zaburzenia paznokci, reakcje nadwrażliwości na światło, zmiana struktury włosów		
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		Bóle stawów ¹⁾ , bóle mięśni ¹⁾	Egzostoza, (hiperostoza), zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa			
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		Zmęczenie				Obrzęki obwodowe
Badania diagnostyczne	Hipertrójglicerydemia, zmniejszone stężenie lipoprotein o dużej gęstości, hipercholesterolemia	Zwiększona aktywność kinazy fosfokreatynowej we krwi				

1) Ogólna częstość występowania działań niepożądanych nie była większa niż obserwowana w równoległej grupie placebo.

W badaniach klinicznych z zastosowaniem alitretynoiny nie zaobserwowano następujących zdarzeń niepożądanych, ale zostały one zaobserwowane w przypadku stosowania innych retinoidów: cukrzyca, daltonizm (niedobory widzenia barw) i nietolerancja soczewek kontaktowych (patrz punkt 4.4).

Leczeniu retinoidami o działaniu ogólnym towarzyszyły zmiany mineralizacji kości i zwapnienia pozakostne. W badaniach klinicznych z zastosowaniem alitretynoiny często stwierdzano zmiany zwyrodnieniowe kręgosłupa i zwapnienia więzadeł u pacjentów z przewlekłym wypryskiem rąk przed leczeniem (stan wyjściowy) z niewielką progresją u małej liczby pacjentów podczas leczenia. Obserwacje te odpowiadały zmianom zwyrodnieniowym zależnym od wieku. Pomiary gęstości kości (DXA) nie wskazywały zależnego od dawki wpływu na mineralizację kości.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa
Tel.: + 48 22 49 21 301
Faks: + 48 22 49 21 309
e-mail: ndl@urpl.gov.pl

4.9 Przedawkowanie

Alitretynoina jest pochodną witaminy A. Alitretynoina była podawana w onkologicznych badaniach klinicznych w dawkach ponad 10 razy większych niż dawka terapeutyczna stosowana w leczeniu przewlekłego wyprysku rąk. Obserwowane działania niepożądane odpowiadały toksyczności retynoidów i obejmowały silny ból głowy, biegunkę, uderzenia gorąca na twarzy i hipertrójglicerydemię. Działania te były odwracalne.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Inne leki dermatologiczne

Kod ATC: D11AH04

Mechanizm działania

Działanie farmakologiczne retynoidów można wyjaśnić jako ich wpływ na proliferację komórek, różnicowanie komórek, apoptozę, angiogenezę, rogowacenie, wydzielanie łoju i immunomodulację. Inaczej niż w przypadku innych retynoidów, które są specyficznymi agonistami receptora RAR albo receptora RXR, alitretynoina wiąże się z receptorami z obu grup. Mechanizm działania alitretynoiny w przewlekłym wyprysku rąk jest nieznany. Wykazano działanie immunomodulacyjne i przeciwzapalne alitretynoiny, które ma znaczenie w stanach zapalnych skóry. Alitretynoina hamuje wytwarzanie chemokin, które są zaangażowane w przechodzenie leukocytów do miejsca występowania stanu zapalnego skóry, redukuje ekspansję limfocytów T oraz komórek prezentujących antygen oraz hamuje proces różnicowania się komórek. Alitretynoina ogranicza działanie ligandów CXCR3 i chemokin CCL20, których ekspresja następuje w wypryskowych zmianach skórnych, w keratynocytach stymulowanych przez cytokiny i w komórkach śródbłonna skóry. Ponadto alitretynoina hamuje rozprzestrzenianie się podgrup leukocytów aktywowanych przez cytokiny i komórek prezentujących antygen.

Zaobserwowano, że u ludzi alitretynoina tylko w minimalnym stopniu wpływa na wydzielanie łoju.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Bezpieczeństwo i skuteczność produktu leczniczego TOCTINO u pacjentów z ciężkim przewlekłym wypryskiem rąk (ang. *severe chronic hand eczema*, CHE), niereagujących na leczenie silnymi kortykosteroidami stosowanymi miejscowo, określono w dwóch randomizowanych, prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowanych placebo badaniach klinicznych fazy 3.

Pierwszorzędownym punktem końcowym w tych badaniach był odsetek pacjentów osiągających wskaźnik odpowiedzi klinicznej wg skali Physicians Global Assessment (PGA), braku obecności zmian lub nikłych zmian chorobowych na rękach na zakończenie leczenia (patrz Tabela 1). Okres leczenia wynosił 12 do 24 tygodni.

W badaniu BAP0089 (BACH), które zostało przeprowadzone w Europie i Kanadzie, wzięło udział 1032 pacjentów z CHE, u których nie nastąpiła odpowiedź na silne miejscowe kortykosteroidy lub była ona przemijająca (początkowa poprawa, a następnie pogorszenie objawów chorobowych pomimo kontynuowania leczenia), lub którzy nie tolerowali stosowanych miejscowo silnych kortykosteroidów.

Uwzględniono wszystkie fenotypy CHE: w przybliżeniu 30% pacjentów miało hiperkeratotyczny CHE, jednak większość pacjentów miało różnorakie fenotypy. Zasadniczo u wszystkich pacjentów stwierdzono objawy zapalenia skóry, obejmujące rumień i (lub) pęcherze. Leczenie z użyciem alitretynoiny prowadziło do znacznie większego odsetka pacjentów z brakiem obecności zmian lub nikłymi zmianami chorobowymi na rękach w porównaniu z placebo. Odpowiedź kliniczna była zależna od dawki (patrz Tabela 1).

Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały odsetek pacjentów z częściową odpowiedzią na leczenie (pacjenci, którzy osiągnęli co najmniej łagodny stopień choroby), czas do osiągnięcia odpowiedzi na leczenie (osiągnięcie braku obecności zmian lub nikłych zmian chorobowych rąk), spadek zmodyfikowanego wskaźnika całkowitej liczby zmian chorobowych (ang. *modified total lesion symptom score*, mTLSS), globalną ocenę pacjenta (ang. *patient global assessment*, PaGA) nasilenia choroby, oraz zmniejszenie stopnia choroby (patrz Tabela 1).

Drugie badanie, BAP001346 (HANDEL), zostało przeprowadzone w USA i wzięło w nim udział 596 pacjentów z CHE, którzy nie reagowali lub mieli reakcję przemijającą (początkowa poprawa, a następnie pogorszenie stanu pomimo kontynuacji leczenia) na leczenie silnymi miejscowymi kortykosteroidami lub nie tolerowali leczenia silnymi kortykosteroidami stosowanymi miejscowo. Badani byli uznawani za niereagujących na leczenie, jeśli mieli ciężką postać CHE po przynajmniej 2 tygodniach leczenia bardzo silnymi kortykosteroidami w 16-tygodniowym cyklu leczenia. W badaniu uwzględniono wszystkie fenotypy CHE.

Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały szacunkową medianę czasu odpowiedzi na leczenie (czas od rozpoczęcia randomizowanego badania do pierwszej oceny PGA, z wynikiem całkowitego braku zmian na skórze lub prawie całkowitego braku zmian na skórze), spadek wskaźnika mTLSS, PGA dotyczącą nasilenia choroby oraz ograniczenie stopnia rozległości choroby na koniec terapii (patrz Tabela 1).

Tabela 1 Wyniki: Pierwszorzędowe i kluczowe drugorzędowe punkty końcowe

	BAP00089 (BACH)			BAP01346 (HANDEL)	
Pierwszorzędowy punkt końcowy	10 mg	30 mg	Placebo	30 mg	Placebo
Populacja ITT	N=418	N=409	N=205	N=298	N=298
PGA na koniec leczenia n (%)					
Całkowita odpowiedź	115 (27,5%)	195 (47,7%)	34 (16,6%)	118 (39,6%)	44 (14,8%)
Brak zmian na skórze	39 (9,3%)	90 (22%)	6 (2,9%)	58 (19,5%)	14 (4,7%)
Prawie całkowity brak zmian na skórze	76 (18,2%)	105 (25,7%)	28 (13,7%)	60 (20,1%)	30 (10,1%)
W porównaniu z placebo ^a	P=0,004	P<0,001	NA	P<0,001	NA
Drugorzędowe punkty końcowe					
PGA na koniec leczenia n (%)					
Brak zmian lub prawie całkowity brak zmian na skórze	101 (24,2%)	163 (39,9%)	31 (15,1%)	117 (39,3%)	41 (13,8%)
W porównaniu z placebo ^a	P=0,013	P<0,001	NA	P<0,001	NA
Zmiana procentowa od punktu bazowego mTLSS na koniec leczenia					

Średnia (STD)	-50,79 (36,13)	-60,80 (38,58)	-37,30 (37,65)	-53,99 (40,16)	-29,86 (37,83)
Mediana	-56,25	-75	-38,68	-67,70	-24,40
Min-Max	-100-66,7	-100-175	-100-72,7	-100-60	-100-63,6
W porównaniu z placebo ^b	P<0,001	P<0,001	NA	P<0,001	NA
Zmiana procentowa od punktu bazowego we wskaźniku „rozległość choroby” na koniec leczenia					
Średnia (STD)	-40,01 (49,57)	-54,15 (46,89)	-31,93 (45,56)	-46,56 (53,75)	-24,20 (48,21)
Mediana	-50	-75	-33,33	-62,50	-18,20
Min-Max	-100-200	-100-140	-100-130	-100-166,7	-100-140
W porównaniu z placebo ^b	P=0,016	P<0,001	NA	P<0,001	NA
Mediana czasu do uzyskania odpowiedzi na leczenie dla osób badanych na koniec leczenia					
Mediana (dni)	115	85	141	65	117
W porównaniu placebo ^c	P=0,01	P<0,001	NA	P<0,001	NA
Częściowa odpowiedź na leczenie (brak zmian na skórze, prawie całkowity brak zmian na skórze lub łagodny przebieg choroby)					
N (%)	207 (49,5%)	254 (62,1%)	74 (36,1%)	NA	NA

a: Wartość z porównywania parami przy użyciu testu Chi-kwadrat z korektą ciągłości w stosunku do placebo, na podstawie odsetka osób, które odpowiedziały na leczenie

b: Wartość z porównania nieparametrycznego testu Kruskala Wallisa w stosunku do placebo, na podstawie średniej zmiany od punktu wyjściowego.

c: Wartość z porównania logarytmicznego testu rang w stosunku do placebo, opartego na medianie czasu do uzyskania odpowiedzi na leczenie.

Czas trwania leczenia

Długotrwała analiza odpowiedzi na stosowaną w badaniu 3. fazy dawkę produktu leczniczego (BAP00089, BAP001346 i BAP00091 – Kohorta A) wykazała, że po uzyskaniu u osoby badanej braku lub prawie całkowitego braku zmian na skórze rąk, nie zauważono związku pomiędzy czasem trwania leczenia, a możliwością nawrotu choroby. Dlatego rekomenduje się zaprzestanie terapii u pacjentów, u których uzyskano brak lub prawie całkowity brak zmian na skórze wcześniej niż w 24. tygodniu leczenia (patrz punkt 4.2). W głównym badaniu klinicznym 67% badanych którzy reagowali na leczenie alitretynoiną, nie miało nawrotu silnego wyprysku przez 24 tygodnie po zaprzestaniu leczenia i w związku z tym nie kwalifikowało się do ponownego leczenia w tym czasie.

Ponowne leczenie

Badanie dotyczące ponownego leczenia (BAP00091 – Kohorta A) miało na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa drugiego etapu leczenia u pacjentów, którzy uprzednio odpowiedzieli na leczenie w badaniu BAP00089, ale mieli nawrót choroby. Pacjentów zrandomizowano zgodnie z otrzymaną wcześniej dawką (10 mg lub 30 mg) oraz placebo w stosunku 2:1 (N=70 alitretynoina, N=47 placebo). Wyniki sugerują, że pacjenci, którzy uprzednio odpowiedzieli na leczenie, mogą odnieść korzyść z ponownego leczenia w przypadku nawrotu choroby.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Alitretynoina jest substancją o małej rozpuszczalności i przepuszczalności z małą i zmienną biodostępnością. Na czczo alitretynoina nie jest wchłaniania z układu pokarmowego w sposób ciągły.

Ekspozycja ogólnoustrojowa jest zdecydowanie (> dwukrotnie) zwiększona w przypadku przyjmowania leku z wysokotłuszczowym posiłkiem.

Dane z badania *in vitro* w układzie pokarmowym sugerują, że ilość wchłoniętej alitretynoiny ulega zmianie wraz z ilością przyjętych tłuszczów (kiedy podaje się ją z posiłkiem o zawartości tłuszczu około 25% ilość wchłoniętej alitretynoiny jest mniejsza, niż w przypadku jej podania z posiłkiem zawierającym 40% czy 60% tłuszczu). W związku z tym, alitretynoinę należy przyjmować z głównym posiłkiem raz na dobę, najlepiej o tej samej porze w celu uzyskania maksymalnej ekspozycji.

Po podaniu 30 mg alitretynoiny raz na dobę z posiłkiem zawierającym ok.40% tłuszczu, mediana T_{max} wyniosła 4 godziny, średnia wartość C_{max} wyniosła 177 ng/mL, a średnia wartość $AUC_{(0-t)}$ wyniosła 405ng*hr/mL.

Maksymalne stężenie alitretynoiny w osoczu (C_{max}) oraz ekspozycja (AUC) zwiększa się wraz ze zwiększeniem pojedynczej dawki z zakresu 5 mg do 150 mg. Wartość AUC dla alitretynoiny wzrasta proporcjonalnie wraz ze zwiększeniem dobowej dawki od 10 mg do 30 mg. C_{max} alitretynoiny może zwiększyć się mniej niż proporcjonalnie w stosunku do zwiększanej dawki.

Dystrybucja

Alitretynoina jest w 99,1% związana z białkami osocza. Objętość dystrybucji alitretynoiny jest większa niż objętość pozakomórkowa ($14 > L$), lecz mniejsza niż całkowita zawartość wody w organizmie.

Metabolizm

Alitretynoina jest metabolizowana przez izoenzymy CYP2C9, CYP2C8 i CYP3A4 do 4-okso-alitretynoiny. Oba związki ulegają izomeryzacji do tretynoiny (lub izotretynoiny) oraz ich 4-okso-metabolitów. Po podaniu doustnym alitretynoiny, 4-okso-alitretynoina jest głównym obserwowanym aktywnym metabolitem z AUC, stanowiącym >70% AUC związku macierzystego. Izomery alitretynoiny (tretynoina, izotretynoina) oraz 4-okso-alitretynoina (4-okso-tretynoina i 4-okso-izotretynoina) są drugorzędnymi metabolitami, odpowiadającymi za 12% ekspozycję na związek macierzysty. 4-Okso-alitretynoina, ulega glukuronidacji i jest wydalana z moczem.

Nie ma żadnych spójnych, zależnych od czasu zmian (ani indukcji ani kumulacji) w farmakokinetyce alitretynoiny lub jej mierzalnych metabolitów.

Eliminacja

Alitretynoina jest retinoidem endogennym. Stężenia alitretynoiny powracają do endogennego poziomu w ciągu 2 do 3 dni po zaprzestaniu leczenia.

W ciągu 14 dni następuje całkowite wydalanie znakowanej izotopowo dawki alitretynoiny (eliminacja około 94% dawki). Materiał znakowany izotopowo był wydalany głównie z moczem, jako metabolity (63%, oraz <1% jako niezmieniony związek macierzysty), a w mniejszym stopniu (około 30% oraz <1% jako niezmieniony związek macierzysty) z kałem. Związek wydalany w największych ilościach to glukuronid 4-okso-alitretynoiny, stanowiący 6,5% dawki w moczu.

Średni okres półtrwania alitretynoiny wynosi 9 godzin, a 4-okso-alitretynoiny – 10 godzin..

Farmakokinetyka w szczególnych populacjach

Farmakokinetyka alitretynoiny i jej mierzalnych metabolitów w populacjach specjalnych (otyłość, płeć, wiek i zaburzenia czynności nerek) były określane w badaniu z udziałem 32 pacjentów z postacią CHE umiarkowaną do ciężkiej, przyjmujących alitretynoinę przez 12 do 24 tygodni. Ta analiza wykazała co następuje:

Otyłość

Zwiększona masa ciała lub BMI nie ma klinicznie znaczącego wpływu na zmianę ekspozycji na alitretynoinę lub 4-okso-alitretynoinę.

Płeć

Nie ma klinicznie znaczących różnic powiązanych z płcią, w odniesieniu do AUC i C_{max} dla alitretynoiny oraz 4-okso-alitretynoiny.

Pacjenci w podeszłym wieku

Dane farmakokinetyczne dotyczące stosowania u osób starszych są ograniczone (n=6 powyżej 60. roku życia i n=3 powyżej 65. roku życia), jednak nie zaobserwowano związku pomiędzy podeszłym wiekiem i AUC czy C_{max} alitretynoiny i 4-okso-alitretynoiny, w zależności od dawki.

Długofalowy model odpowiedzi na podaną dawkę, uzyskany na podstawie badań klinicznych skuteczności wykazuje, że u pacjentów w podeszłym wieku (n=126,) odpowiedź na leczenie jest szybsza i silniejsza i są oni mniej podatni na nawroty choroby, lecz są bardziej narażeni na wystąpienie zwiększonego stężenia trójglicerydów między 12. a 16. tygodniem leczenia.

Zaburzenia czynności nerek

Dane farmakokinetyczne dotyczące pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek nie są dostępne. Farmakokinetyka alitretynoiny nie ulega zmianie u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek przy średnim AUC 342 (zakres: 237-450) i 312 (195-576) ng*/mL oraz klirensiem kreatyniny 60-90 mL/min (n=8) lub 90 mL/min (n=23) i jest odpowiednio znormalizowana dla alitretynoiny w dawce 30 mg.

C_{max} i $AUC_{(0-\tau)}$ 4-okso-alitretynoiny mogą być nieco zwiększone u osób z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek, chociaż wynik jest niewielki (<20%).

Nie ma dostępnych danych dotyczących osób z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek ($CrCl < 30$ mL/min) lub schyłkową chorobą nerek.

Zaburzenia czynności wątroby

Badania farmakokinetyczne, przeprowadzone u 8 pacjentów z marskością wątroby i wartością w skali Childa-Pugha A (łagodna, n=6) albo B (umiarkowana, n=2), dopasowanych pod względem płci, wieku, wzrostu i masy ciała pokazują, że nie ma klinicznie istotnych różnic pomiędzy pacjentami z zaburzeniami czynności wątroby, a zdrowymi, w zakresie wartości alitretynoiny C_{max} (odpowiednio średnie \pm standardowe odchylenie [SD]: 101 ± 40 ng/mL vs 144 ± 40 ng/mL) lub AUC (odpowiednio średnie \pm SD: 248 ± 116 ng/mL vs 314 ± 86 ng/mL). Wartości C_{max} (odpowiednio średnie \pm SD: 30 ± 20 ng/mL vs 56 ± 25 ng/mL) i AUC (odpowiednio średnie \pm SD: 162 ± 82 ng/mL vs 219 ± 49 ng/mL) dla 4-okso-alitretynoiny są niższe u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.

Nie ma dostępnych danych dla osób z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, a dane dotyczące osób z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby są ograniczone.

Nie badano farmakokinetyki alitretynoiny u pacjentów w wieku poniżej 18 lat.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Toksyczność po podaniu jednorazowym

Podobnie jak w przypadku innych retynoidów, ostre działania toksyczne alitretynoiny były niewielkie u myszy i szczurów. Wartość LD_{50} po podaniu dootrzewnowym wynosiła >4000 mg/kg mc. po 24 godzinach i 1400 mg/kg mc. po 10 dniach. Przybliżona wartość LD_{50} po podaniu doustnym u szczurów wynosiła 3000 mg/kg mc.

Toksyczność po podaniu wielokrotnym

Alitretynoina była testowana w długookresowych badaniach trwających do 9 miesięcy u psów i 6 miesięcy u szczurów. Objawy toksyczności były zależne od dawki i pojawiały się po ekspozycji podobnej do ekspozycji terapeutycznej u ludzi w oparciu o wartość AUC. Obserwowane działania były charakterystyczne dla retynoidów (odpowiadające nadmiarowi witaminy A) i na ogół były odwracalne samoistnie.

Teratogenność

Tak jak w przypadku innych retynoidów, w testach *in vitro* i *in vivo* wykazano, że alitretynoina jest teratogenna.

Z powodu potencjalnego działania teratogennego alitretynoiny, kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować rygorystyczne środki zapobiegania ciąży w trakcie leczenia alitretynoina i 1 miesiąc po jego zakończeniu (patrz punkt 4.3 „Przeciwwskazania”, punkt 4.4 i punkt 4.6).

Płodność

Alitretynoina była przedmiotem badania płodności i wczesnego rozwoju zarodków u szczurów. Nie zaobserwowano żadnego wpływu na parametry reprodukcyjne u samców lub samic dla największych badanych dawek, które osiągnęły w osoczu koncentrację zbliżoną dla tej, którą obserwowaną u ludzi.

Tak jak w przypadku innych retynoidów, zaobserwowano odwracalny wpływ na męskie narządy rozrodcze u zwierząt doświadczalnych w postaci zaburzonej spermatogenezy i towarzyszących zmian zwyrodnieniowych jąder. Margines bezpieczeństwa u psów dla granicznej dawki niepowodującej działań toksycznych w zakresie męskich narządów płciowych wynosił 1-6 dla dawki 30 mg u ludzi.

Mutagenność

W badaniach *in vitro* lub *in vivo* wykazano, że alitretynoina nie jest mutagenna.

Rakotwórczość

Alitretynoina była przedmiotem 2-letnich badań rakotwórczości na szczurach i myszach. Po zastosowaniu większych dawek zaobserwowano specyficzną dla retynoidów toksyczność, zależną od dawki, ale nie odnotowano potencjalnego działania rakotwórczego.

Fototoksyczność

W badaniach *in vitro* i *in vivo* wykazano, że alitretynoina wykazuje działanie fototoksyczne.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

TOCTINO kapsułki miękkie 10 mg

Substancje pomocnicze:

- olej sojowy oczyszczony
- olej sojowy częściowo uwodniony
- triglicerydy nasyconych kwasów tłuszczowych o średniej długości łańcucha
- wosk żółty
- all-rac- α -tokoferol*

Otoczka kapsułki:

- żelatyna
- glicerol
- sorbitol ciekły - niekrystalizujący
- woda oczyszczona
- żelaza tlenek czerwony (E 172)
- żelaza tlenek czarny (E 172)

TOCTINO kapsułki miękkie 30 mg

Substancje pomocnicze:

olej sojowy oczyszczony

olej sojowy częściowo uwodorniony

triglicerydy nasyconych kwasów tłuszczowych o średniej długości łańcucha

wosk żółty

all-rac- α -tokoferol

Otoczka kapsułki:

żelatyna

glicerol

sorbitol ciekły - niekryształizujący

woda oczyszczona

żelaza tlenek czerwony (E 172)

żelaza tlenek żółty (E 172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu.

Przechowywać blister w zewnętrznym tekturowym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry PCV/PE/PVDC/Aluminium

Wielkość opakowania:

30 kapsułek miękkich (3 blistry po 10 kapsułek), w tekturowym pudełku.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Stiefel Laboratories Legacy (Ireland) Ltd
Finisklin Business Park, Sligo
Irlandia

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

TOCTINO kapsułki miękkie 10 mg: 17605

TOCTINO kapsułki miękkie 30 mg: 17606

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 12 grudnia 2010

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 19 listopada 2014

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO