

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

TOCTINO kapsułki miękkie 10 mg

TOCTINO kapsułki miękkie 30 mg

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

TOCTINO kapsułki miękkie 10 mg:

Każda kapsułka miękka zawiera 10 mg alitretynoiny.

TOCTINO kapsułki miękkie 30 mg:

Każda kapsułka miękka zawiera 30 mg alitretynoiny

Ten produkt leczniczy zawiera substancje pomocnicze: olej sojowy i sorbitol.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

TOCTINO kapsułki miękkie 10 mg:

Kapsułki o barwie brązowej

TOCTINO kapsułki miękkie 30 mg:

Kapsułki 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. Kobiетom 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. Zrealizowanie recepty na produkt leczniczy TOCTINO powinno nastąpić w ciągu maksymalnie 7 dni od daty wypisania recepty.

Zakres zalecanych dawek produktu leczniczego TOCTINO wynosi od 10 mg do 30 mg raz na dobę.

Zalecana dawka początkowa produktu leczniczego Tactino wynosi 30 mg raz na dobę. U pacjentów z niedopuszczalnymi reakcjami niepożądanymi na większe dawki, 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 punkty 4.4 oraz 5.1).

Można zastosować cykl leczenia produktem leczniczym TOCTINO trwający 12 do 24 tygodni w zależności od odpowiedzi na leczenie. Należy rozważyć przerwanie terapii u pacjentów, u których po pierwszych 12 tygodniach leczenia, choroba ma nadal ciężką postać. W razie nawrotu choroby pacjenci mogą odnieść korzyść z dalszych cykli leczenia produktem leczniczym TOCTINO.

Kapsułki należy przyjmować raz na dobę razem z pokarmem.

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.

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 Ciężcy (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 zaburzeniami czynności wątroby,
- z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek,
- z nieopanowaną hipercholesterolemią,
- z nieopanowaną hipertrójglicydemią,
- z nieopanowaną niedoczynnością tarczycy,
- z nadmiarem witaminy A,
- z nadwrażliwością na alitretynoinę, na inne retynoidy lub na którąkolwiek substancję pomocniczą, 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

Program Zapobiegania Ciężcy

Ten produkt leczniczy ma działanie **TERATOGENNE**.

Produkt leczniczy TOCTINO jest przeciwwskazany u kobiet w wieku rozrodczym, chyba że spełnione zostały wszystkie poniższe warunki Programu Zapobiegania Ciężcy:

- 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, a najlepiej dwie uzupełniające się metody antykoncepcji, w tym metodę mechaniczną.

- Nawet jeśli u pacjentki nie występuje miesiączkowanie, powinna przestrzegać wszystkich zaleceń w zakresie skutecznej antykoncepcji.
- Pacjentka powinna być w stanie stosować skuteczne środki antykoncepcji.
- Pacjentka powinna zostać poinformowana o potencjalnym wpływie leku na ciążę i konsekwencjach zajścia w ciążę, być ich świadoma, oraz rozumieć konieczność szybkiej konsultacji z lekarzem w razie ryzyka zajścia w ciążę.
- Pacjentka rozumie i akceptuje konieczność poddania się testom ciążowym przed leczeniem, w trakcie i 5 tygodni po zakończeniu leczenia.
- Pacjentka poświadcza, że zrozumiała zagrożenia i niezbędne środki ostrożności związane ze stosowaniem produktu leczniczego TOCTINO.

Postanowienia 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 stosowała co najmniej jedną, a najlepiej dwie metody skutecznej antykoncepcji, w tym metodę mechaniczną przez co najmniej 1 miesiąc przed rozpoczęciem leczenia i będzie kontynuować stosowanie skutecznej antykoncepcji w trakcie całego okresu leczenia oraz co najmniej przez 1 miesiąc po zaprzestaniu leczenia.
- Ujemny wynik testu ciążowego uzyskano przed leczeniem, w trakcie leczenia i 5 tygodni po zakończeniu leczenia. Należy udokumentować terminy i wyniki testów ciążowych.

Antykoncepcja

Pacjentkom należy przekazać kompleksowe informacje na temat zapobiegania ciąży i skierowanie w celu uzyskania porady w sprawie antykoncepcji, jeśli nie stosują one skutecznej antykoncepcji.

Jako niezbędne minimum pacjentki, które mogą zajść w ciążę powinny stosować co najmniej jedną skuteczną metodę antykoncepcji. Najlepiej byłoby, gdyby pacjentka stosowała dwie uzupełniające się metody antykoncepcji, w tym metodę mechaniczną. Antykoncepcję należy kontynuować przez co najmniej 1 miesiąc po zakończeniu leczenia produktem leczniczym TOCTINO, nawet w przypadku braku miesiączki.

Testy ciążowe

Zgodnie z miejscową praktyką, zalecane jest przeprowadzenie nadzorowanych przez personel medyczny testów ciążowych o minimalnej czułości 25 mIU/ml w ciągu pierwszych 3 dni cyklu menstruacyjnego w sposób opisany poniżej.

Miesiąc przed rozpoczęciem terapii

Aby upewnić się, że pacjentka nie jest w ciąży przed rozpoczęciem stosowania antykoncepcji, zalecane jest przeprowadzenie wstępnego testu ciążowego nadzorowanego przez personel medyczny oraz odnotowanie jego terminu i wyniku. U pacjentek, u których nie występują regularne miesiączki, termin takiego testu ciążowego należy ustalić uwzględniając aktywność seksualną pacjentki. Test ten powinien być przeprowadzony około 3 tygodni po ostatnim odbytym przez pacjentkę stosunku płciowym, podczas którego nie stosowano antykoncepcji. Lekarz wystawiający receptę na ten produkt leczniczy powinien zadbać o edukację pacjentki w zakresie zagadnień antykoncepcji.

Na początku leczenia

Nadzorowany przez personel medyczny test powinien być również przeprowadzony w trakcie konsultacji, gdy przepisywany jest produkt leczniczy TOCTINO, lub w ciągu 3 dni przed wizytą u lekarza wystawiającego receptę na ten produkt leczniczy; z testem należy poczekać do czasu, aż pacjentka będzie stosować skuteczną metodę antykoncepcji przez okres co najmniej 1 miesiąca. Test ma na celu upewnienie się, że pacjentka nie jest w ciąży w momencie rozpoczynania leczenia produktem leczniczym TOCTINO.

Wizyty kontrolne

Wizyty kontrolne należy przeprowadzać w 28-dniowych odstępach. Należy ustalić konieczność przeprowadzenia wielokrotnych comiesięcznych testów ciążowych nadzorowanych przez personel medyczny, biorąc pod uwagę między innymi aktywność seksualną pacjentki i ostatnie cykle miesiączkowania (zaburzenia miesiączkowania, nieregularne miesiączkowanie lub całkowity brak miesiączek). Gdy jest to wskazane, kontrolne testy ciążowe należy przeprowadzić w dniu wizyty, w celu przepisania produktu leczniczego lub w ciągu 3 dni przed wizytą u lekarza wystawiającego na niego receptę.

Zakończenie leczenia

Pięć tygodni po zakończeniu leczenia, u kobiet należy wykonać końcowy test ciążowy, aby wykluczyć ciążę.

Ograniczenia dotyczące przepisywania i wydawania produktu leczniczego

Kobietom w wieku rozrodczym alitretynoinę należy przepisywać w ilości ograniczonej do 30 dni leczenia, a kontynuacja leczenia wymaga wydania nowej recepty. Najlepiej, aby test ciążowy, wypisanie recepty i zrealizowanie recepty na alitretynoinę nastąpiło tego samego dnia. Zrealizowanie recepty na alitretynoinę powinno nastąpić maksymalnie w ciągu 7 dni od daty wypisania recepty.

Pacjenci płci męskiej

Niewielkie ilości alitretynoiny oznaczono w spermie zdrowych ochotników przyjmujących alitretynoinę w dawce 40 mg; nic jednak nie wskazuje na kumulację leku w spermie. Zakładając całkowite wchłanianie leku przez pochwę, takie ilości leku miałyby pomijalny wpływ na endogenne stężenia leku w osoczu partnerek pacjentów i 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 mężczyzny może zostać upośledzona wskutek leczenia produktem leczniczym TOCTINO (patrz punkt 5.3).

Pacjenci płci męskiej powinni pamiętać, że nie wolno odstępować produktu leczniczego żadnej innej osobie, a szczególnie kobietom.

Dodatkowe środki ostrożności

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

Pacjenci nie powinni być dawcami krwi w trakcie terapii i przez 1 miesiąc po zaprzestaniu przyjmowania produktu leczniczego TOCTINO, 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 produktu leczniczego TOCTINO, udzielenia porad na temat antykoncepcji przed rozpoczęciem terapii tym produktem 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 Ciąży.

Zaburzenia psychiczne

U pacjentów leczonych retinoidami o działaniu ogólnym, w tym alitretynoiną, zgłaszane były: depresja, nasilenie się depresji, stany lękowe, tendencje do agresji, wahania nastroju, objawy psychotyczne i bardzo rzadko myśli samobójcze, próby samobójcze i samobójstwo. W związku z powyższym, szczególną ostrożność należy zachować w przypadku pacjentów z depresją w wywiadzie i pacjentów leczonych alitretynoiną; należy ich obserwować pod kątem objawów depresji, a w razie konieczności skierować na odpowiednie leczenie. Jednakże przerwanie podawania alitretynoiny może nie być wystarczającym działaniem, aby złagodzić te objawy, dlatego konieczna może być dalsza ocena psychiatryczna lub psychologiczna.

Promieniowanie UV

Działanie promieniowania ultrafioletowego jest potęgowane przez terapię retinoidami, 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.

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 retinoidów o działaniu ogólnym było związane ze zmianami kostnymi, w tym z przedwczesnym zamknięciem nasady kości, hiperostozą, zwapnieniem ścięgien i więzadeł.

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

Zaburzenia oka

Leczeniu alitretynoiną 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 retinoidami o działaniu ogólnym było związane ze zmętnieniem rogówki i zapaleniem rogówki. U pacjentów leczonych alitretynoiną 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 alitretynoiną.

Łagodne nadciśnienie wewnątrzczaszkowe

Leczenie retinoidami o działaniu ogólnym, w tym alitretynoiną, 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 pojawią 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 lub 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 alitretynoinę 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 utrzymujących się klinicznie istotnych zwiększeń aktywności transaminaz, należy rozważyć zmniejszenie dawki lub przerwanie leczenia.

Zaburzenia żołądka i jelit

Stosowanie retynoidów o działaniu ogólnym 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. U tych pacjentów zalecane jest rozpoczęcie leczenia od dawki 10 mg raz na dobę i zwiększenie jej w razie konieczności do maksymalnej dawki 30 mg.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi inne rodzaje interakcji

Interakcje farmakokinetyczne

Alitretynoina jest metabolizowana przez cytochrom P450 3A4 (CYP3A4).

Pacjentów należy zawczasu ostrzec, aby nie leczyli się samodzielnie preparatami ziołowymi zawierającymi ziele dziurawca, z uwagi na potencjalne interakcje z hormonalnymi środkami antykoncepcyjnymi, gdyż donoszono o występowaniu krwawień międzymiesiączkowych podczas przyjmowania doustnych środków antykoncepcyjnych wkrótce po rozpoczęciu stosowania ziele dziurawca. Zgłaszano przypadki zajścia w ciążę przez pacjentki stosujące złożone hormonalne środki antykoncepcyjne, które jednocześnie przyjmowały jakąś postać dziurawca.

Jednoczesne podawanie inhibitorów CYP3A4, takich jak ketokonazol, zwiększa stężenie alitretynoiny w osoczu krwi, co może wymagać zmniejszenia dawki. Nie zbadano wpływu innych inhibitorów CYP3A4. Alitretynoina nie wpływa na farmakokinetykę ketokonazolu.

Zaobserwowano zmniejszenie o 16% stężenia symwastatyny w osoczu krwi podczas jednoczesnego stosowania alitretynoiny. Nie zbadano wpływu na inne podobne produkty lecznicze. Symwastatyna nie wpływa na farmakokinetykę alitretynoiny.

Nie zaobserwowano żadnych interakcji farmakokinetycznych podczas jednoczesnego stosowania alitretynoiny z cyklosporyną, ani etynyloestradiolem i norgestimatem (składniki środków antykoncepcyjnych).

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 retinoidów i tetracyklin. Z tego względu należy unikać jednoczesnego leczenia tetracyklinami (patrz punkty 4.3 i 4.4).

4.6 Ciąża i laktacja

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 retinoidów, co oznacza, że wykazuje silne działanie teratogenne. Wady rozwojowe płodu związane z ekspozycją na retinoidy 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.

Jeśli kobieta leczona produktem leczniczym TOCTINO zajdzie w ciążę, należy przerwać leczenie i skierować pacjentkę do lekarza ze specjalizacją lub doświadczeniem w dziedzinie teratologii w celu przeprowadzenia oceny i uzyskania porady.

Laktacja

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 oznaczono w spermie zdrowych ochotników przyjmujących alitretynoinę w dawce 40 mg; nic jednak nie wskazuje na kumulację 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. 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 mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

U pacjentów leczonych alitretynoiną i innymi retinoidami 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

Najczęstsze reakcje niepożądane na lek (ADR) obserwowane podczas leczenia alitretynoiną to ból głowy (30 mg: 21%; 10 mg: 11%), 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)	Niezbyt często (≥1/1000, <1/100)	Rzadko (≥1/10 000, <1/1000)	Nieznana
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		Niedokrwistość, zwiększona zdolność wiązania żelaza, zmniejszona liczba monocytów; zwiększona liczba tromboc tów			
Zaburzenia endokrynologi czne		Zmniejszone stężenie TSH, zmniejszone stężenie wolnej T4			
Zaburzenia psychiczne					Depresja, zmiany nastroju, myśli samobójcze
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy			Łagodne nadciśnienie wewnątrzczasz kowe	
Zaburzenia oka		Zapalenie spojówek, suchość oczu, podrażnienie oczu	Niewyraźne widzenie, zaćma		
Zaburzenia naczyniowe		Uderzenia gorąca		Zapalenie naczyń	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiercia			Krwotok z nosa		
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 mięśniowo- szkieletowe i tkanki łącznej		Bóle stawów ¹⁾ , bóle mięśni ¹⁾	Egzostoza, (hiperstoza), zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa		

	Bardzo często (≥1/10)	Często (≥1/100, <1/10)	Niezbyt często (≥1/1000, <1/100)	Rzadko (≥1/10 000, <1/1000)	Nieznana
Badania diagnostyczne	Hipertrójglicerydemia, zmniejszone stężenie lipoprotein o dużej gęstości, hipercholesterolemia	Zwiększona aktywność kinazy fosfokreatynowej we krwi			

1) Częstość występowania zdarzeń niepożądanych nie była większa niż obserwowana w równoległej grupie placebo.

Stosowaniu retynoidów, w tym alitretynoiny, towarzyszyły objawy psychiatryczne, w szczególności depresja, zmiany nastroju i myśli samobójcze. W badaniach klinicznych, z których wykluczono pacjentów z zaburzeniami psychiatrycznymi aktualnie lub w wywiadzie, pacjenci byli monitorowani pod kątem depresji za pomocą skali oceny depresji CES-D (ang. Center for Epidemiological Studies-Depression). Leczenie alitretynołą nie wiązało się ze zmianami wyników na skali CES-D.

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

Leczeniu retynoidami 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.

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 hipertrójglicerydemie. 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 ogranicza działanie

ligandów CXCR3 i chemokin CCL20, których ekspresja następuje w wypryskowych zmianach skórnych, w keratynocytach stymulowanych przez cytokiny i w komórkach śródbłónka 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 łożu.

Skuteczność kliniczna

Bezpieczeństwo i skuteczność produktu leczniczego TOCTINO u pacjentów z ciężkim przewlekłym wypryskiem rąk (CHE) opornym na leczenie kortykosteroidami miejscowymi ustalono 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. Okres leczenia wynosił 12 do 24 tygodni.

W badaniu korzyści leczenia alitretynoiną w przewlekłym zapaleniu skóry rąk BACH (ang. Benefit of Alitretinoin in Chronic Hand Dermatitis Study) wzięło udział 1032 pacjentów z ciężkim przewlekłym wypryskiem rąk, 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 przewlekłego wyprysku rąk: hiperkeratozę (87%), potówkę (27%) i zapalenie skóry koniuszków palców (43%) oraz inne stany (15%). Zasadniczo u wszystkich pacjentów stwierdzono objawy zapalenia skóry, obejmujące rumień i (lub) pęcherze. Leczenie z użyciem alitretynoiny prowadziło do znacznie wyższego odsetka pacjentów z brakiem obecności zmian lub nikłymi zmianami chorobowymi na rękach w porównaniu z placebo. Odpowiedź kliniczna była zależna od dawki (patrz Tabela 2). Wskaźniki odpowiedzi dla różnych podtypów przewlekłego wyprysku rąk (CHE) były również zależne od dawki, z wyjątkiem pacjentów z potówką (patrz Tabela 3).

Tabela 2: Pierwszorzędowny parametr skuteczności - Wyniki

Pierwszorzędowny punkt końcowy	Alitretynoina		Placebo
	10 mg	30 mg	
Populacja ITT	N=418	N=409	N=205
Wynik na skali PGA na zakończenie badania			
Wskaźnik odpowiedzi ogółem	115 (27,5%)	195 (47,7%)	34 (16,6%)
Brak zmian chorobowych	39 (9,3%)	90 (22,0%)	6 (2,9%)
Nikłe zmiany chorobowe	76 (18,2%)	105 (25,7%)	28 (13,7%)
Porównanie z placebo	P=0,004	P=<0,001	

Tabela 3: Wskaźnik odpowiedzi wg podtypu przewlekłego wyprysku rąk (CHE)

Podtyp CHE (% populacji ITT)	Hiperkeratotyczny (64%)	Hiperkeratotyczny/Potówka (22%)	Potówka (5%)
Wskaźnik odpowiedzi (PGA)	30 mg: 54% 10 mg: 30% Placebo: 12%	30 mg: 33% 10 mg: 23% Placebo: 12%	30 mg: 33% 10 mg: 22% Placebo: 30%

Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały odsetek pacjentów, którzy osiągnęli co najmniej łagodny stopień choroby, czas do osiągnięcia braku obecności zmian lub nikłych zmian chorobowych rąk, spadek wskaźnika całkowitej liczby zmian chorobowych, globalną ocenę pacjenta (PaGA) nasilenia choroby, zmniejszenie stopnia choroby (patrz Tabela 4). Pacjenci bez zmian lub z nikłymi zmianami chorobowymi rąk na zakończenie leczenia zostali objęci obserwacją przez 24 tygodnie. W trakcie tego okresu niedopuszczalne było stosowanie jakiegokolwiek aktywnego leku w leczeniu przewlekłego wyprysku rąk (CHE). Nawroty choroby zostały zdefiniowane jako 75% początkowego wskaźnika całkowitej liczby zmian chorobowych.

Tabela 4: Drugorzędowe parametry skuteczności - Wyniki

Zmienna skuteczności	Alitretynoina		Placebo
	10 mg	30 mg	
Populacja ITT	N=418	N=409	N=205
Wskaźnik częściowej odpowiedzi (brak zmian chorobowych, nikłe zmiany chorobowe rąk lub łagodny stopień choroby)	207 (49,5%)	254 (62,1%)	74 (36,1%)
PaGA (brak zmian chorobowych lub nikłe zmiany chorobowe rąk)	101 (24,2%)	163 (39,9%)	31 (15,1%)
mTLSS (oznacza % zmianę w stosunku do stanu wyjściowego)	-50,79 (n=411)	-60,80 (n=408)	-37,30 (n=204)
Zakres choroby (oznacza % zmianę w stosunku do stanu wyjściowego)	-40,01 (n=402)	-54,15 (n=391)	-31,93 (n=197)

Liczba pacjentów, u których nastąpiła odpowiedź, bez zaobserwowanych nawrotów na zakończenie 24-tygodniowego okresu obserwacji została podana w Tabeli 5 poniżej. W tej analizie u większości pacjentów z odpowiedzią na leczenie, którzy otrzymali alitretynoinę w dawce 10 mg i 30 mg, nie nastąpił nawrót choroby do końca okresu obserwacji.

Tabela 5: Wskaźniki nawrotów choroby* do końca okresu obserwacji

	Alitretynoina		Placebo
	10 mg N=418	30 mg N=409	
Pacjenci, u których nastąpiła odpowiedź na leczenie	115 (100%)	195 (100%)	34 (100%)
Bez nawrotów	81 (70,4%)	122 (62,6%)	19 (55,9%)

* Odpowiada danym z ekstrapolacji ostatniej obserwacji (LOCF)

W badaniu obserwacyjnym (drugie badanie fazy 3) zbadano skuteczność i bezpieczeństwo drugiego cyklu leczenia zarówno u pacjentów, u których wystąpiła wcześniej odpowiedź na leczenie (kohorta A), jak i u pacjentów, u których odpowiedź nie wystąpiła (kohorta B). Pacjenci z kohorty A, u których wystąpiła odpowiedź w poprzednim badaniu, ale u których nastąpił nawrót choroby, zostali zrandomizowani do tej samej dawki, którą otrzymywali w pierwszym cyklu leczenia (10 mg lub 30 mg) lub do placebo w stosunku 2:1. 80% pacjentów z nawrotami, którzy ponownie otrzymali dawkę 30 mg, osiągnęło brak obecności zmian chorobowych lub nikłe zmiany chorobowe rąk w porównaniu do 8% pacjentów z równoległej grupy placebo ($p<0,001$). 48% pacjentów z nawrotami, którzy ponownie otrzymali dawkę 10 mg, osiągnęło brak obecności zmian chorobowych lub nikłe zmiany chorobowe rąk w porównaniu do 10% pacjentów z równoległej grupy placebo ($p=0,1$). Pacjenci, którzy odpowiedzieli na leczenie z użyciem placebo w poprzednim badaniu, otrzymali placebo

również w tym badaniu obserwacyjnym. Wielu z tych pacjentów ponownie odpowiedziało na leczenie z użyciem placebo (69,2%).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Wchłanianie alitretynoiny z przewodu pokarmowego jest zróżnicowane i proporcjonalne do dawki w zakresie terapeutycznym od 10 mg do 30 mg. Całkowita dostępność biologiczna alitretynoiny nie została określona. W przypadku zażywania alitretynoiny razem z posiłkiem ekspozycja ogólnoustrojowa zwiększa się 4 razy, a zmienność ekspozycji zmniejsza się. Z tego względu alitretynoinę należy przyjmować razem z posiłkiem.

Dystrybucja

Alitretynoina silnie wiąże się z białkami osocza. Objętość dystrybucji alitretynoiny u człowieka nie została ustalona, ale badania na zwierzętach wskazują na objętość dystrybucji większą niż objętość pozakomórkowa.

Metabolizm

Alitretynoina jest metabolizowana w drodze utleniania w wątrobie przez izoenzymy CYP3A4 do 4-okso-alitretynoiny. Oba związki ulegają izomeryzacji do kwasu all-trans retynowego i kwasu 4-okso-all-trans retynowego. Po podaniu doustnym udział metabolitów w osoczu krwi w ekspozycji ogólnoustrojowej alitretynoiny wynosi około 35% do 80% dla 4-okso-alitretynoiny. Główny metabolit, 4-okso-alitretynoina, ulega glukuronidacji i jest wydalany z moczem. Alitretynoina ulega rozkładowi podobnie jak witamina A, w wyniku stopniowego rozpad bocznego łańcucha węglowego.

W trakcie 12- do 24-tygodniowego okresu leczenia dawką 10 mg lub 30 mg, ekspozycja na alitretynoinę pozostawała stabilna.

Eliminacja

Alitretynoina jest retynoidem endogennym. Stężenia alitretynoiny powracają do prawidłowego zakresu w ciągu 1 do 3 dni po zaprzestaniu leczenia.

Następuje całkowite wydalanie znakowanej izotopowo alitretynoiny (eliminacja około 94% dawki). Materiał znakowany izotopowo był wydany głównie z moczem, a w mniejszym stopniu (około 30%) z kałem. Związek wydany w największych ilościach to glukuronid 4-okso-alitretynoiny, stanowiący 6,5% dawki w moczu.

Okres półtrwania w fazie eliminacji alitretynoiny w postaci niezmienionej, wynosi od 2 do 10 godzin. Nie następuje kumulacja alitretynoiny ani jej 4-okso-metabolitu.

Farmakokinetyka w szczególnych populacjach

Płeć, masa ciała ani wiek nie wpływały na farmakokinetykę alitretynoiny w badaniu farmakokinetyki leku u pacjentów.

Farmakokinetyka alitretynoiny u pacjentów z przewlekłym wypryskiem rąk była podobna, jak u zdrowych ochotników.

Nie badano farmakokinetyki alitretynoiny u pacjentów z niewydolnością wątroby lub ciężką niewydolnością nerek ani u pacjentów w wieku poniżej 18 lat (patrz punkt 4.3).

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 LD50 po podaniu dootrzewnowym wynosiła >4000 mg/kg mc. po 24 godzinach i 1400 mg/kg mc. po 10 dniach. Przybliżona wartość LD50 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 alitretynoiną 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. Jednakże ekspozycja ogólnoustrojowa w tym badaniu nie osiągnęła poziomu obserwowanego u pacjentów.

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

Skład kapsułki

Substancje pomocnicze:

olej sojowy
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 czarny (E 172)

TOCTINO kapsułki miękkie 30 mg

Skład kapsułki

Substancje pomocnicze:

olej sojowy
olej sojowy częściowo uwodorniony
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 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 lub COC (kopolimer cykloolefinowy)/Aluminium.

Wielkość opakowania:

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

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

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

TOCTINO kapsułki miękkie 10 mg: 1705

TOCTINO kapsułki miękkie 30 mg: 1706

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

16.12.2010

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

24.10.2012