

1. IME ZDRAVILA

TOCTINO 10 mg mehke kapsule

TOCTINO 30 mg mehke kapsule

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena mehka kapsula vsebuje 10 mg alitretinoina.

Ena mehka kapsula vsebuje 30 mg alitretinoina.

Pomožne snovi z znanim učinkom:

Sojino olje. Ena 10 mg kapsula vsebuje 176,50 mg sojinega olja.

Sojino olje. Ena 30 mg kapsula vsebuje 282,40 mg sojinega olja.

Sorbitol. Ena 10 mg kapsula vsebuje 20,08 mg sorbitola.

Sorbitol. Ena 30 mg kapsula vsebuje 25,66 mg sorbitola.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Mehke kapsule

Rjave, ovalne kapsule, dolge približno 11 mm in široke približno 7 mm, označene z "A1".

Rdečerrjave, ovalne kapsule, dolge približno 13 mm in široke približno 8 mm, označene z "A3".

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo TOCTINO je indicirano za uporabo pri odraslih s hudimi kroničnimi ekcemi rok, ki se ne odzivajo na zdravljenje z močnimi topičnimi kortikosteroidi.

Bolniki, pri katerih ima ekcem pretežno hiperkeratotične lastnosti, se pogosteje odzivajo na zdravljenje kot tisti, pri katerih je ekcem prisoten pretežno v obliki pomfoliksa (glejte poglavje 5.1).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravilo TOCTINO lahko predpiše le dermatolog ali zdravnik z izkušnjami v uporabi sistemskih retinoidov, ki povsem razume tveganje sistemskega retinoidnega zdravljenja in potrebe po nadziranju. Za ženske v rodni dobi je treba recepte za zdravilo TOCTINO omejiti na 30 dni zdravljenja, nadaljevanje pa pogojevati z novim receptom. V idealnem primeru se test nosečnosti, izdaja recepta in izdaja zdravila TOCTINO opravijo na isti dan.

Priporočeni odmerek za zdravilo TOCTINO je 10 mg ali 30 mg enkrat na dan.

Priporočeni začetni odmerek za zdravilo TOCTINO je 30 mg enkrat na dan. Pri bolnikih, ki imajo pri odmerku 30 mg nesprijemljive neželene učinke, se lahko odmerek zmanjša na 10 mg enkrat na dan. V študijah, kjer so preučevali dnevne odmerke po 10 mg in 30 mg, sta oba odmerka povzročila umik bolezni. Odziv s 30 mg odmerkom je bil hitrejši in stopnja odziva višja. Dnevni odmerek 10 mg je bil povezan z manj neželenimi dogodki (glejte poglavje 5.1).

Trajanje zdravljenja

Zdravljenje z zdravilom TOCTINO lahko glede na odziv poteka 12 do 24 tednov. Prekinitev zdravljenja je priporočljiva pri bolnikih, ki so dosegli stanje čistih ali skoraj čistih rok prej kot v 24 tednih (glejte poglavje 5.1). Pri bolnikih, pri katerih je po prvih 12. tednih neprekinjenega zdravljenja bolezen še vedno prisotna v hudi obliki, je treba tudi razmisliti o prekinitvi zdravljenja.

Ponovno zdravljenje

V primeru ponovnega pojava bolezni imajo lahko bolniki koristi od nadaljnega zdravljenja z zdravilom TOCTINO (glejte poglavje 5.1).

Način uporabe

Kapsule je treba jemati enkrat na dan z glavnim obrokom, priporočljivo vsak dan ob istem času (glejte poglavje 5.2).

Zdravila TOCTINO ni dovoljeno predpisati, če se lahko ekcem pri bolniku nadzira s standardnimi ukrepi, vključno z zaščito kože, izogibanjem alergenom in dražljivim snovem in zdravljenjem z močnimi topičnimi kortikosteroidi.

Pediatrična populacija

Uporaba zdravila TOCTINO pri otrocih mlajših od 18 let ni priporočljiva.

Okvara ledvic

Zdravilo TOCTINO je kontraindicirano pri bolnikih s hudo okvaro ali odpovedjo ledvic (glejte poglavje 4.3).

Zdravila TOCTINO se ne priporoča za uporabo pri bolnikih z zmerno okvaro ledvic, ker je na voljo premalo podatkov (glejte poglavje 5.2).

Prilagajanje odmerka ali intervala odmerjanja pri bolnikih z blago okvaro ledvic ni potrebno (glejte poglavje 5.2).

Okvara jeter

Zdravilo TOCTINO je kontraindicirano pri bolnikih z okvaro jeter (glejte poglavje 4.3).

Starejši

Prilagajanje odmerka ali intervala odmerjanja pri bolnikih, starejših od 65 let, ni potrebno (glejte poglavje 5.2).

4.3 Kontraindikacije

Nosečnost je absolutna kontraindikacija za zdravljenje z zdravilom TOCTINO (glejte poglavje 4.6).

Zdravilo TOCTINO je kontraindicirano pri ženskah v rodni dobi, razen če so izpolnjeni pogoji programa za preprečevanje nosečnosti (glejte poglavje 4.4).

Zdravilo TOCTINO vsebuje sojino olje. Bolniki, alergični na arašide, sojo ali z redko dedno boleznijo intolerance na fruktozo tega zdravila ne smejo jemati.

Zdravilo TOCTINO je kontraindicirano pri doječih materah.

Zdravilo TOCTINO je kontraindicirano tudi pri bolnikih

- z jetrno insuficienco,
- s hudo ledvično insuficienco,
- s hiperholesterolemijo, ki ni pod nadzorom,
- s hipertrigliceridemijo, ki ni pod nadzorom,
- s hipotiroidizmom, ki ni pod nadzorom,
- s hipervitaminozo A,

- s preobčutljivostjo na bodisi alitretinoin, druge retinoide ali katerokoli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1, še zlasti v primeru alergij na arašide ali sojo,
- sočasno zdravljenih s tetraciklini (glejte poglavje 4.5).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Teratogeni učinki

Zdravilo TOCTINO je zelo teratogeno pri ljudeh in zelo pogosto povzroča hude in življenjsko ogrožajoče malformacije ploda.

Zdravilo TOCTINO je absolutno kontraindicirano pri:

- nosečnicah
- ženskah v rodni dobi, razen če so izpolnjeni vsi pogoji programa za preprečevanje nosečnosti.

Program za preprečevanje nosečnosti

To zdravilo je **TERATOGENO**.

Alitretinoin je kontraindiciran pri ženskah v rodni dobi, razen če so izpolnjeni sledeči pogoji programa zaščite pred zanositvijo:

- Zdravilo TOCTINO je indicirano za uporabo pri odraslih s hudimi kroničnimi ekcemi rok, ki se ne odzivajo na zdravljenje z močnimi topičnimi kortikosteroidi (glejte poglavje 4.1).
- Možnost zanositve je treba oceniti pri vseh bolnicah.
- Bolnica razume tveganje zaradi teratogenosti.
- Bolnica razume, da je potreben strog mesečni nadzor.
- Bolnica razume in sprejema pogoje za uporabo zanesljive neprekinjene kontracepcijske zaščite 1 mesec pred začetkom zdravljenja, med zdravljenjem in še 1 mesec po zaključku zdravljenja. Uporabljati mora vsaj eno visoko učinkovito metodo kontracepcije (obliko, neodvisno od uporabnice) ali dve dopolnjujoči obliki kontracepcije, ki sta odvisni od uporabnice.
- Pri izbiri kontracepcijske metode je posamezne okoliščine treba oceniti za vsak primer posebej, se pogovoriti z bolnico, da zagotovimo njeno zavzetost in sodelovanje pri izvajanju izbranih ukrepov.
- Bolnica mora upoštevati vsa navodila o učinkoviti kontracepciji, tudi če ima amenorejo.
- Bolnica je obveščena in razume možne posledice nosečnosti in potrebo po takojšnjem posvetu z zdravnikom, če obstaja tveganje zanositve ali če zanosi.
- Bolnica razume potrebo in sprejme redna testiranja nosečnosti pred, mesečno med zdravljenjem in 1 mesec po zaključku zdravljenja.
- Bolnica potrdi, da je razumela tveganje in potrebno previdnost pri uporabi alitretinoina.

Zgoraj omenjeni pogoji veljajo tudi za ženske, ki trenutno niso spolno aktivne, razen če zdravnik presodi, da obstaja prepričljiv razlog, da ni tveganja za nosečnost.

Lečeči zdravnik mora zagotoviti, da:

- Bolnica razume in izpolnjuje zgoraj navedene pogoje za preprečevanje nosečnosti.
- Bolnica mora potrditi, da je seznanjena s prej omenjenimi pogoji.
- Bolnica razume, da mora redno in pravilno uporabljati eno visoko učinkovito metodo kontracepcije (obliko neodvisno od uporabnice) ali dve dopolnjujoči metodi kontracepcije, ki sta odvisni od uporabnice, najmanj 1 mesec pred začetkom zdravljenja, uporablja učinkovito zaščito med celotnim zdravljenjem in še najmanj 1 mesec po zaključku zdravljenja.
- Ima negativen test nosečnosti pred, med in 1 mesec po zaključku zdravljenja. Datumi in rezultati testov nosečnosti morajo biti zabeleženi.

Če pride do zanositve pri bolnici, ki je zdravljena z alitretinoinom, je zdravljenje potrebno prekiniti in bolnico napotiti na pregled in posvet k zdravniku specialistu ali zdravniku z izkušnjami s področja teratologije.

Če pride do zanositve po prenehanju zdravljenja, obstaja tveganje za hude in resne malformacije ploda. Tveganje obstaja, dokler se zdravilo popolnoma ne izloči, kar je en mesec po koncu zdravljenja.

Kontracepcija

Bolnice morajo dobiti izčrpne informacije o zaščiti pred zanositvijo, svetovati jim je potrebno učinkovito kontracepcijo, če le te ne uporabljajo. Če zdravnik, ki predpiše zdravilo, ne more dati teh informacij, mora bolnico napotiti k ustreznemu zdravstvenemu delavcu.

Najmanjša zahteva za bolnice v rodni dobi je, da uporabljajo najmanj eno visoko učinkovito metodo kontracepcije (neodvisno od uporabnice), ali dve dopolnjujoči metodi kontracepcije, ki sta odvisni od uporabnice. Kontracepcijo je treba uporabljati najmanj 1 mesec pred začetkom zdravljenja, med zdravljenjem in najmanj 1 mesec po zaključku zdravljenja z alitretinoinom, tudi pri bolnicah z amenorejo.

Pri izbiri kontracepcijske metode je posamezne okoliščine treba oceniti za vsak primer posebej, se pogovoriti z bolnico, da zagotovimo njeno zavzetost in sodelovanje pri izvajanju izbranih ukrepov.

Test nosečnosti

Glede na lokalna priporočila se priporoča, da se izvaja zdravniško nadzorovane teste nosečnosti z minimalno občutljivostjo 25 mi.e./ml, kot sledi.

Pred pričetkom zdravljenja

Najmanj en mesec po tem, ko je bolnica pričela uporabljati kontracepcijo in tik preden (priporočljivo nekaj dni) ji je prvič predpisano zdravilo, mora bolnica opraviti zdravniško nadzorovan test nosečnosti. Ta test mora zagotoviti, da bolnica ni noseča, ko prične z zdravljenjem z alitretinoinom.

Kontrolni obiski

Kontrolni obiski morajo biti vnaprej dogovorjeni v rednih presledkih, priporočljivo mesečno. Potrebo po ponavljajočih vsakomesečnih zdravniško nadzorovanih testih nosečnosti je treba določiti glede na lokalne smernice, z upoštevanjem bolničine spolne aktivnosti, anamneze menstruacij (nenormalna menstruacija, izostale menstruacije ali amenoreja) in metode kontracepcije. Kjer je indiciran, je treba test nosečnosti izvesti na dan obiska, pri katerem se predpiše zdravilo, ali v roku 3 dni pred obiskom.

Zaključek zdravljenja

1 mesec po zaključku zdravljenja mora ženska opraviti zadnji test nosečnosti.

Omejitve pri predpisovanju in izdajanju zdravila

Ženskam v rodni dobi naj se zdravilo TOCTINO ne bi predpisalo za več kot 30 dni, da lahko zagotovimo redne obiske, vključno s testiranjem nosečnosti in spremljanjem bolnice. Najbolje je, da se test nosečnosti izvede na isti dan, kot se predpiše recept in izda zdravilo TOCTINO.

Ti mesečni kontrolni obiski bodo zagotovili izvajanje rednih testov nosečnosti ter spremljanje in da bolnica ne bo noseča, preden bo prejela naslednji cikel zdravila.

Moški bolniki

Podatki, ki so na razpolago, kažejo, da maternalna izpostavljenost semenčicam bolnikov, ki prejemajo zdravilo TOCTINO, ni dovolj velika da bi prispevala k teratogenemu učinku zdravila TOCTINO.

Na podlagi nekliničnih ugotovitev lahko zdravljenje z zdravilom TOCTINO vpliva na zmanjšanje plodnosti pri moških (glejte poglavje 5.3).

Bolnike je treba opozoriti, naj zdravila ne dajejo drugim, še posebno ne ženskam.

Dodatni previdnostni ukrepi

Bolniki morajo biti podučeni, da tega zdravila nikoli ne smejo dajati drugim in da morajo po končanem zdravljenju neuporabljene kapsule vrniti farmacevtu.

Med zdravljenjem in en mesec po končanem zdravljenju z alitretinoinom bolniki ne smejo darovati krvi zaradi možnega škodljivega vpliva na plod nosečnice, ki prejme transfuzijo krvi.

Izobraževalno gradivo

Da bi preprečili izpostavljenost ploda alitretinoinu, bo imetnik dovoljenj za promet z zdravilom, v pomoč zdravnikom, farmacevtom in bolnikom, priskrbel izobraževalno gradivo, v katerem so poudarjena opozorila o teratogenosti alitretinoina, nasveti o kontracepciji pred začetkom zdravljenja in smernice o izvajanju testa nosečnosti.

Zdravnik mora vsem bolnikom, tako ženskam kot moškim, dati podrobne informacije o tveganju za teratogenost in strogih ukrepih za preprečevanje nosečnosti, kot so opisani v programu za preprečevanje nosečnosti.

Psihiatrične motnje

Pri bolnikih, zdravljenih s sistemskimi retinoidi, vključno z alitretinoinom, so poročali o pojavu depresije, poslabšanju depresije, o pojavu anksioznosti, težnjah k agresivnemu vedenju, spremembah razpoloženja, simptomih psihoze in zelo redko o razmišljanju o samomoru, poskusih samomora ter samomoru (glejte poglavje 4.8). Posebna previdnost je potrebna pri bolnikih z depresijo v anamnezi. Bolnike je treba spremljati glede znakov depresije in jih po potrebi napotiti na ustrezno zdravljenje. Pred začetkom zdravljenja z zdravilom TOCTINO in ob vsakem obisku med zdravljenjem je treba bolnike povprašati po psihiatrični motnji, depresiji ali motnji razpoloženja. Ob pojavu depresije, motnje razpoloženja, psihoze ali agresije morajo bolniki prenehati z jemanjem zdravila TOCTINO. Vendar pa je prekinitev zdravljenja z zdravilom TOCTINO lahko premalo za zmanjšanje teh simptomov in je zato potrebna nadaljnja ocena psihiatra ali psihologa.

Pri zaznavanju poslabšanja duševnega zdravja je lahko dobrodošla pozornost družine ali prijateljev.

UV svetloba

Zdravljenje z retinoidi okrepi učinke UV-svetlobe, zato se bolniki ne smejo pretirano izpostavljati sončni svetlobi in nenadzirano uporabljati solarnih luči. Kjer je potrebno, naj uporabljajo izdelke za zaščito pred sončno svetlobo s faktorjem zaščite najmanj SPF 15.

Bolezni kože in podkožnega tkiva

Bolnikom s suho kožo in ustnicami je treba svetovati vlažilno mazilo ali kremo ter balzam za ustnice.

Bolezni mišično-skeletnega sistema

Zdravljenje z drugimi sistemskimi retinoidi je povezano s kostnimi spremembami, vključno s prezgodnjim zaprtjem epifiz, hiperostozo in kalcifikacijo kit in vezi.

Pri bolnikih, zdravljenih z alitretinoinom, so opazili mialgijo, artralgijsko in zvišane vrednosti kreatin fosfokinaze v serumu.

Očesne bolezni

Zdravljenje z alitretinoinom je povezano s suhimi očmi. Simptomi navadno izginejo po prekinitvi zdravljenja. Pri suhih očeh pomaga uporaba vlažila za oči ali vnos umetnih solz. Pojavi se lahko neprenašanje kontaktnih leč, zaradi katere morajo morda bolniki med zdravljenjem nositi očala.

Zdravljenje s sistemskimi retinoidi so povezali z motno roženico in keratitisom. Pri bolnikih, zdravljenih z alitretinoinom, so opazili zmanjšano vidljivost ponoči. Učinki navadno izginejo po prekinitvi zdravljenja.

Bolnike, ki opazijo težave z vidom, je treba napotiti k oftalmologu. Morda bo treba ukiniti uporabo alitretinoina.

Benigna intrakranialna hipertenzija

Zdravljenje s sistemskimi retinoidi, vključno z alitretinoinom, so povezali s pojavom benigne intrakranialne hipertenzije, pri čemer je bila včasih prisotna sočasna uporaba tetraciklinov (glejte poglavji 4.3 in 4.5). Znaki in simptomi benigne intrakranialne hipertenzije vključujejo glavobol, navzeo in bruhanje, motnje vida in papiloedem. Bolniki, pri katerih se pojavijo znaki benigne intrakranialne hipertenzije, morajo takoj prenehati uporabljati alitretinoin.

Presnova lipidov

Alitretinoin povezujejo z zvišanjem holesterola v plazmi in ravni trigliceridov. Holesterol in trigliceride v serumu je treba nadzirati (vrednosti na tešče). Uporabo alitretinoina je treba prekiniti, če hipertrigliceridemije ni možno spraviti na sprejemljivo raven.

Pankreatitis

Uporabo zdravila TOCTINO je treba prekiniti, če se pojavijo simptomi pankreatitisa (glejte poglavje 4.8). Ravni trigliceridov, ki presegajo 800 mg/dl (9 mmol/l) so včasih povezane z akutnim pankreatitisom, ki je lahko usoden.

Delovanje ščitnice

Pri bolnikih, ki dobivajo alitretinoin, so opazili spremembe v testih delovanja ščitnice, običajno v obliki reverzibilnega zmanjšanja ščitnico stimulirajočega hormona (thyroid stimulating hormone - TSH) in T4 [prosti tiroksin].

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

Zdravljenje z drugimi sistemskimi retinoidi je bilo povezano s prehodnim in reverzibilnim zvišanjem jetrnih transaminaz. V primeru trdovratnega, klinično značilnega zvišanja ravni transaminaz, je treba razmisliti o zmanjšanju odmerka ali prekinitvi zdravljenja.

Bolezni prebavil

Sistemske retinoide, vključno z alitretinoinom, povezujejo z vnetnimi boleznimi črevesja (vključno z regionalnim ileitisom) pri bolnikih z boleznimi črevesja v anamnezi. Če se pojavi huda driska, je treba pomisliti na diagnozo vnetnih bolezni črevesja in takoj ukiniti uporabo alitretinoina.

Alergijske reakcije

Redko so poročali o anafilaktičnih reakcijah s sistemskimi retinoidi, v nekaterih primerih po predhodni topični izpostavljenosti retinoidom. Občasno so poročali o alergijskih kožnih reakcijah. Poročali so o resnih primerih alergijskega vaskulitisa, pogosto s purpuro (modrice in rdeče zaplate) okončin in ekstrakutano vpletenostjo. Pri hudih alergijskih reakcijah sta potrebna prekinitve zdravljenja in skrbno nadziranje.

Bolniki z visokim tveganjem

Pri bolnikih s sladkorno boleznijo, debelostjo, dejavniki srčnožilnega tveganja ali motnjami v presnovi lipidov, ki se zdravijo z alitretinoinom, je morda treba pogosteje preverjati vrednosti lipidov v serumu in/ali glukoze v krvi.

Sorbitol

Zdravilo TOCTINO kapsule vsebuje sorbitol. Bolniki z redko prirojeno motnjo intolerance za fruktozo ne smejo jemati tega zdravila.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Farmakokinetične interakcije

Alitretinoin presnavlja citokrom P450 (CYP) 2C9, CYP2C8, CYP3A4 in je podvržen izomerizaciji.

Sočasna uporaba zdravil, ki lahko vplivajo na farmakokinetiko alitretinoina

Sočasna uporaba zaviralcev CYP3A4 kot je ketokonazol zvišuje ravni alitretinoina v plazmi, zato je morda treba razmisliti o znižanju odmerka na 10 mg. Učinkov drugih zaviralcev CYP3A4 niso preučevali.

Pri sočasni uporabi alitretinoina z močnimi zaviralci CYP2C9 (npr. flukonazol, mikonazol, oksandrolon) ali močnimi zaviralci CYP2C8 (npr. gemfibrozil) je treba razmisliti o zmanjšanju odmerka na 10 mg.

Simvastatin ni vplival na farmakokinetiko alitretinoina.

Farmakokinetičnih interakcij pri sočasnem dajanju alitretinoina s ciklosporinom niso opazili.

Vpliv alitretinoina na farmakokinetiko sočasno uporabljenih zdravil

Alitretinoin lahko poveča izpostavljenost substratom CYP2C8, zato ga ni priporočljivo uporabljati skupaj z amiodaronom (substrat CYP2C8, ki ima dolg razpolovni čas in ozek terapevtski indeks). Previdnost je potrebna ob sočasni uporabi alitretinoina z ostalimi zdravili, ki so CYP2C8 substrati (npr. paklitaksel, rosiglitazon, repaglinid).

Pri sočasni uporabi z alitretinoinom so opazili <25 % zmanjšanje ravni simvastatina in simvastatinske kisline v plazmi. Učinkov na druga podobna zdravila niso preučevali.

Alitretinoin ni vplival na farmakokinetiko ketokonazola ali ciklosporina.

Farmakodinamične interakcije

Bolniki ne smejo jemati vitamina A ali drugih retinoidov kot sočasnega zdravljenja zaradi tveganja hipervitaminoze A.

Pri sočasni uporabi retinoidov in tetraciklinov so poročali o primerih benigne intrakranialne hipertenzije (pseudotumor cerebri). Zato se je treba sočasnemu zdravljenju s tetraciklini izogibati (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Nosečnost je absolutna kontraindikacija za zdravljenje z zdravilom TOCTINO (glejte poglavje 4.3). Če bolnica med zdravljenjem z zdravilom TOCTINO ali en mesec po prekinitvi zdravljenja kljub ukrepom za preprečevanje nosečnosti zanosi, obstaja veliko tveganje hudih malformacij zarodka.

Alitretinoin je retinoid in zato močno teratogen. Malformacije zarodka, povezane z izpostavitvijo retinoidom, vključujejo abnormalnosti osrednjega živčnega sistema (hidrocefalus, malformacija/abnormalnosti malih možganov, mikrocefalija), dismorfija obraza, volčje žrelo, abnormalnosti zunanjšega ušesa (odsotnost zunanjšega ušesa, majhni ali odsotni zunanji slušni kanali), abnormalnosti oči (mikroftalmija), kardiovaskularne abnormalnosti (konotrunkalne malformacije kot je Fallotova tetralogija, transpozicija velikih žil, septalni defekti), abnormalnosti timusa in abnormalnosti paratiroidne žleze. Obstaja tudi zvišana pojavnost spontanega splava (glejte poglavji 4.3, 4.4).

Dojenje

Alitretinoin je izjemno lipofilan, zato je zelo verjetno, da prehaja v materino mleko. Zaradi morebitnega tveganja za izpostavljenega otroka je uporaba alitretinoina kontraindicirana pri doječih materah.

Plodnost

V semenu nekaterih zdravih prostovoljcev, ki so prejeli 40 mg alitretinoina, so opazili majhne količine alitretinoina (nad endogenimi vrednostmi), vendar ni pričakovati kopičenja zdravila v semenu. Ob predvidevanju celovite vaginalne absorpcije teh količin bi bil učinek na endogene ravni v plazmi ženskih bolnic ali ploda zanemarljiv, zato kaže, da ne predstavljajo tveganja za plod noseče partnerice. Na podlagi nekliničnih ugotovitev lahko zdravljenje z zdravilom TOCTINO vpliva na zmanjšanje plodnosti pri moških (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Pri bolnikih, zdravljenih z alitretinoinom in drugimi retinoidi, so poročali o zmanjšani vidljivosti ponoči. Bolnike je treba opozoriti na to morebitno težavo in jim svetovati previdnost pri vožnji ali upravljanju s stroji.

4.8 Neželeni učinki

Varnost in učinkovitost zdravila TOCTINO pri bolnikih s hudim kroničnim ekcemom rok (KER), ki se ne odzivajo na zdravljenje z močnimi topičnimi kortikosteroidi, sta bili ovrednoteni v dveh randomiziranih, dvojno slepih, s placebom nadziranih študijah (glejte poglavje 5.1).

Najpogostejši neželeni učinki na zdravilo, ki so jih opazili pri zdravljenju z alitretinoinom, so: glavobol (30 mg: 23,9 %; 10 mg: 10,8 %), eritem (30 mg: 5,5 %; 10 mg: 1,7 %), navzea (30 mg: 5,1 %; 10 mg: 2,4 %), obilvanje (30 mg: 5,9 %, 10 mg: 1,6 %) in spremembe v laboratorijskih vrednostih, sestavljene iz zvišanih ravni trigliceridov (30 mg: 35,4 %; 10 mg: 17,0 %), zvišan holesterol (30 mg: 27,8 %; 10 mg: 16,7 %), znižanje ravni ščitnice stimulirajočega hormona (TSH, 30 mg: 8,4 %, 10 mg: 6,0 %) in znižanje ravni prostega T4 (30 mg: 10,5 %; 10 mg: 2,9 %). Ti reverzibilni neželeni učinki so odvisni od odmerka, zato jih je mogoče z znižanjem odmerka ublažiti.

	Zelo pogosti (≥ 1/10)	Pogosti (≥ 1/100 < 1/10),	Občasni (≥ 1/1.000, < 1/100),	Redki (≥ 1/10.000 < 1/1.000):	Zelo redki (< 1/10.000)	Neznana
Bolezni krvi in limfatičnega sistema		anemija, zvišana zmožnost vezave železa, znižani monociti; zvišani trombociti				
Bolezni imunskega sistema						anafilaktične reakcije, preobčutljivost
Bolezni endokrinega sistema		znižan TSH, znižan prosti T4				

	Zelo pogosti (≥ 1/10)	Pogosti (≥ 1/100 < 1/10),	Občasni (≥ 1/1.000, < 1/100),	Redki (≥ 1/10.000 < 1/1.000):	Zelo redki (< 1/10.000)	Neznana
Psihiatrične motnje				depresija, poslabšanje depresije, težnja k nasilnemu vedenju, anksioznost, spremembe razpoloženja	samomor, poskus samomora, razmišljanje o samomoru, psihoze, vedenjske motnje	
Bolezni živčevja	glavobol	omotica		benigna intrakranialna hipertenzija		
Očesne bolezni		konjunktivitis, suhe oči, draženje oči	zamegljen vid, očesna mrena			zmanjšan nočni vid
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta		tinitus				
Žilne bolezni		oblivanje, hipertenzija		vaskulitis		
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora			epistaksa			
Bolezni prebavil		navzea, suha usta, bruhanje	dispepsija			vnetna črevesna bolezen
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov		zvišanje transaminaz ¹⁾				
Bolezni kože in podkožja		suha koža, suhe ustnice, heiloza, ekcem ¹⁾ , dermatitis ¹⁾ , eritem, alopecija	pruritus, izpuščaj, ekfoliacija kože, asteatotični ekcem	spremembe na nohtih, fotosenzitivne reakcije, spremembe teksture las		
Bolezni mišično-skeletnega sistema		artralgija ¹⁾ , mialgija ¹⁾	eksostoza, (hiperostoza), ankilozirajoči spondilitis			
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije		utrujenost				periferni edem

	Zelo pogosti ($\geq 1/10$)	Pogosti ($\geq 1/100 < 1/10$),	Občasni ($\geq 1/1.000$, < $1/100$),	Redki ($\geq 1/10.000$ < $1/1.000$):	Zelo redki ($< 1/10.000$)	Neznana
Preiskave	hipertrigliceridemija, znižanje lipoproteina visoke gostote, hiperholesterolemija	zvišanje kreatin fosfokinaze v krvi				

¹⁾ Celokupna incidenca neželenih učinkov ni bila višja kot v ustrezni skupini, ki je prejela placebo.

V kliničnih preskušanjih z alitretinoinom niso opazili v nadaljevanju naštetih neželenih učinkov, so pa jih opazili pri uporabi drugih retinoidov: diabetes melitus, barvna slepota (pomanjkljivo videnje barv) in neprenašanje kontaktnih leč (glejte poglavje 4.4).

S sistemskim zdravljenjem z retinoidi so povezane spremembe mineralizacije kosti in ekstraosalna kalcifikacija. V kliničnih študijah z alitretinoinom so bili pogost izvid degenerativne spremembe hrbtenice in kalcifikacija veznega tkiva pri bolnikih s kroničnim ekcemom rok pred zdravljenjem (izhodišče), z manjšim napredovanjem pri manjšem številu bolnikov med zdravljenjem. Ta opažanja so bila v skladu z degenerativnimi spremembami, odvisnimi od starosti. Ocena gostote kosti (DXA) ni pokazala od odmerka odvisnega učinka na mineralizacijo kosti.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke
Sektor za farmakovigilanco
Nacionalni center za farmakovigilanco
Slovenčeva ulica 22
SI-1000 Ljubljana
Tel: +386 (0)8 2000 500
Faks: +386 (0)8 2000 510
e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si
spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Alitretinoin je derivat vitamina A. Alitretinoin so v onkoloških kliničnih študijah aplicirali v odmerkih, več kot 10-krat višjih od terapevtskega odmerka, ki se daje pri kroničnem ekcemu rok. Neželeni učinki, ki so jih opazili, so v skladu s toksičnostjo retinoidov, in vključujejo hud glavobol, drisko, oblivanje obraza, hipertrigliceridemijo. Ti učinki so bili reverzibilni.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Druga dermatološka zdravila.

Oznaka ATC: D11AH04

Mehanizem delovanja

Farmakološki mehanizem delovanja retinoidov se da razložiti z njihovim učinkom na celično proliferacijo, celično diferenciacijo, apoptozo, angiogenezo, keratinizacijo, izločanje sebuma in imunomodulacijo. V nasprotju z drugimi retinoidi, ki so specifični agonisti bodisi receptorjev RAR ali RXR, se alitretinoin veže na člane obeh družin receptorjev. Mehanizem delovanja alitretinoina pri kroničnem ekcemu rok ni znan. Alitretinoin je pokazal imunomodulacijske in protivnetne učinke, ki so pomembni za vnetje kože. Alitretinoin zavira nastajanje kemokinov, ki so vpleteni v privabljanje levkocitov na mesto kožnega vnetja, zmanjšuje širjenje limfocitov T in antigen predstavitev celic ter zavira učinek na diferenciacijo celic. Ligande CXCR3 in kemokine CCL20, izražene v lezijah kože zaradi ekcemov, alitretinoin regulira navzdol v keratinocitih, ki jih spodbujajo citokini, in v endotelijskih kožnih celicah. Poleg tega alitretinoin preprečuje širjenje podskupin levkocitov in antigen predstavitev celic, ki jih spodbujajo citokini.

Opazili so, da alitretinoin pri ljudeh le minimalno vpliva na izločanje sebuma.

Klinična učinkovitost

Varnost in učinkovitost zdravila TOCTINO pri bolnikih s hudim kroničnim ekcemom rok (KER), ki se ne odzivajo na zdravljenje z močnimi topičnimi kortikosteroidi, sta bili vrednoteni v dveh randomiziranih, dvojno slepih, s placebom nadziranih študijah faze III.

Primarni cilj študij je bil delež bolnikov, ki so ob koncu zdravljenja dosegli po Globalni zdravniški ocenitvi (PGA - Physicians Global Assessment) oceno stanja čistih ali skoraj čistih rok (glejte Preglednico 1). Zdravljenje je trajalo 12 do 24 tednov.

Študija BAP00089 (BACH), izvedena v Evropi in Kanadi je zajemala 1032 bolnikov s hudim KER, ki se niso odzivali ali z začasnim odzivom (začetno izboljšanje in poslabšanje bolezni kljub nadaljevanju zdravljenja) na močne topične kortikosteroide ali ki niso prenašali močnih topičnih kortikosteroidov. Vključeni so bili vsi fenotipi KER; Približno 30 % bolnikov je imelo le hiperkeratotičen KER, večina bolnikov pa je imela številne fenotipe. V bistvu so imeli vsi bolniki znake vnetja kože, ki so jih sestavljali eritem in/ali mehurčki. Zdravljenje z alitretinoinom je povzročilo značilno višji delež bolnikov s stanjem čistih ali skoraj čistih rok v primerjavi s placebom. Odziv je bil odvisen od odmerka (glejte Preglednico 1).

Sekundarni cilji študije so bili delež bolnikov z delnim odzivom (bolniki, ki so dosegli vsaj blago obliko bolezni), čas do odziva (doseganje stanja čistih ali skoraj čistih rok), zmanjšanje skupnega seštevka modificirane ocene simptomov lezij, globalna bolnikova ocena (PaGA) resnosti bolezni in zmanjšanje obsega bolezni (glejte Preglednico 1).

Druga študija BAP001346 (HANDEL), izvedena v ZDA, je zajemala 596 bolnikov s hudim KER, ki se na močne topične kortikosteroide niso odzivali ali so se nanje odzvali le prehodno (začetno izboljšanje in nato poslabšanje bolezni kljub nadaljevanju zdravljenja), ali pa močnih topičnih kortikosteroidov niso prenašali. Preiskovance so ocenili kot neodzivne, če so imeli hud KER po vsaj 2 tednih zdravljenja z zelo močnim topičnim kortikosteroidom med 16-tedenskim obdobjem uvajanja. Vključeni so bili vsi fenotipi KER.

Med sekundarnimi cilji so bili ocenjeni mediani čas do odziva (čas od začetka randomiziranega zdravljenja v študiji do prve ocene PGA brez ali skoraj brez znakov bolezni), zmanjšanje skupnega seštevka modificirane ocene simptomov lezij (mTLSS), bolnikova globalna ocena (PaGA) izrazitosti bolezni ter zmanjšanje obsega bolezni ob koncu zdravljenja (glejte Preglednico 1).

Preglednica 1 Rezultati: Primarni in ključni sekundarni cilji

	BAP00089 (BACH)			BAP01346 (HANDEL)	
Primarni cilj	10 mg	30 mg	Placebo	30 mg	Placebo
Populacija ITT (z namenom zdravljenja)	N = 418	N = 409	N = 205	N = 298	N = 298
Globalna zdravnikova ocena (PGA) ob koncu zdravljenja n (%)					
Skupni odziv	115 (27,5 %)	195 (47,7 %)	34 (16,6%)	118 (39,6 %)	44 (14,8 %)
Čisto	39 (9,3%)	90 (22,0%)	6 (2,9 %)	58(19,5 %)	14 (4,7 %)
Skoraj čisto	76 (18,2%)	105 (25,7 %)	28 (13,7%)	60 (20,1 %)	30 (10,1 %)
V primerjavi s placebom ^a	P = 0,004	P <0,001	NA	P <0,001	NA
Sekundarni cilj					
PaGA ob koncu zdravljenja n (%)					
Čisto ali skoraj čisto	101 (24,2 %)	163 (39,9 %)	31 (15,1%)	117 (39,3 %)	41 (13,8 %)
V primerjavi s placebom ^a	P = 0,013	P <0,001	NA	P <0,001	NA
Odstotek spremembe mTLSS od izhodišča ob koncu zdravljenja					
Povprečje (standardni odklon)	- 50,79 (36,13)	- 60,80 (38,58)	- 37,30 (37,65)	- 53,99 (40,16)	- 29,86 (37,83)
Mediana	- 56,25	- 75,0	- 38,68	- 67,70	- 24,40
Min-Max	- 100 – 66,7	- 100 – 175	- 100 – 72,7	- 100 – 60	- 100 – 63,6
V primerjavi s placebom ^b	P <0,001	P <0,001	NA	P <0,001	NA
Odstotek spremembe v obsegu bolezni od izhodišča ob koncu zdravljenja					
Povprečje (standardni odklon)	- 40,01 (49,57)	- 54,15 (46,89)	- 31,93 (45,56)	- 46,56 (53,75)	- 24,20 (48,21)
Mediana	- 50,0	- 75,0	-33,3	- 62,50	-18,20
Min-Max	- 100 – 200	- 100 – 140	- 100 – 130	- 100 – 166,7	- 100 – 140
V primerjavi s placebom ^b	P = 0,016	P <0,001	NA	P <0,001	NA
Mediani čas do odziva pri bolnikih, ki so se odzvali, na koncu zdravljenja					
Mediana (dnevi)	115,0	85,0	141	65,0	117,0
V primerjavi s placebom ^c	P = 0,01	P <0,001	NA	P <0,001	NA
Stopnja delnega odziva (čisto, skoraj čisto ali blaga oblika bolezni)					
N (%)	207 (49,5 %)	254 (62,1 %)	74 (36,1%)	NA	NA

^a: Iz parne primerjave s testom hi-kvadrat (s popravkom za zveznost) v primerjavi s placebom na podlagi deleža odzivnih bolnikov.

^b: Iz neparametričnega Kruskal-Wallisovega testa v primerjavi s placebom na podlagi povprečne spremembe od izhodišča.

^c: Iz testa log-rang v primerjavi s placebom na podlagi medianega časa do odziva.

Trajanje zdravljenja

Longitudinalna analiza odziva na odmere v študijah faze III (BAP00089, BAP001346 in BAP00091 – kohorta A) je pokazala, da potem, ko so preiskovanci imeli čiste ali skoraj čiste roke, ni bilo povezave med trajanjem zdravljenja in verjetnostjo ponovitve. Zato je bolnikom, ki dosežejo stanje čistih ali skoraj čistih rok prej kot po 24 tednih, priporočljivo prekiniti zdravljenje (glejte poglavje

4.2). V ključnih kliničnih študijah se 67 % preiskovancem, ki so se odzvali na zdravljenje z alitretinoinom, v 24 tednih po koncu zdravljenja ni ponovno pojavila huda oblika bolezni, zato med tem obdobjem ne bi bili kandidati za ponovno zdravljenje.

Ponovno zdravljenje

Študija ponovnega zdravljenja (BAP00091 – kohorta A) je raziskovala učinkovitost in varnost drugega poteka zdravljenja pri bolnikih, ki so se predhodno odzvali na zdravljenje v študiji BAP00089, a so doživeli ponovitev bolezni. Bolniki so bili razvrščeni glede na prejemanje enakega odmerka, ki so ga prejeli ob začetku zdravljenja (10 ali 30 mg) ali na placebo v razmerju 2:1 (N = 70 alitretinoin, N = 47 placebo). Rezultati kažejo, da bolnikom, ki so se odzvali na zdravljenje z alitretinoinom, zdravljenje lahko koristi.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Alitretinoin je komponenta z majhno topnostjo, majhno permeabilnostjo ter majhno in variabilno biološko uporabnostjo. Alitretinoin se na tešče ne absorbira dosledno iz prebavnega trakta. Sistemska izpostavljenost je bistveno (> 2 -krat) večja, če se jemlje z obrokom z visoko vsebnostjo maščob.

In vitro podatki iz prebavil nakazujejo, da se količina alitretinoina, ki je na voljo za absorpcijo, razlikuje z vnosom maščob (ko se jemlje s približno 25 % mastnim obrokom je količina, ki je na voljo za absorpcijo manjša kot v primeru jemanja z ~40 % ali ~60 % mastnim obrokom). Zato je treba alitretinoin jemati skupaj z glavnim obrokom enkrat na dan, priporočljivo vsak dan ob istem času, za čim večjo izpostavljenost.

Po jemanju 30 mg alitretinoina enkrat na dan z obrokom, ki vsebuje približno 40 % maščob, je mediani t_{max} 4 ure, povprečna C_{max} 177 ng/ml in povprečni AUC $(0-\tau)$ 405 ng*ur/ml.

S povečevanjem enkratnega odmerka v razponu od 5 do 150 mg se povečujeta največja koncentracija (C_{max}) in največja izpostavljenost (AUC) alitretinoina v plazmi. AUC alitretinoina se ob dnevnih odmerkih od 10 do 30 mg povečuje sorazmerno odmerku. C_{max} alitretinoina se s povečevanjem odmerka lahko povečuje manj kot sorazmerno.

Porazdelitev

Alitretinoin se v 99,1 % veže na plazemske proteine. Porazdelitveni volumen alitretinoina je ocenjen kot večji od ekstracelularnega volumna (>14 L), vendar manjši od celokupnega volumna vode v telesu.

Presnova

Alitretinoin se presnavlja z izoenzimi CYP2C9, CYP2C8 in CYP3A4 in tvori 4-okso-alitretinoin. Obe komponenti sta podvrženi izomerizaciji v tretinoin (ali izotretinoin) in 4-okso presnovke. Po peroralni uporabi alitretinoina je 4-okso-alitretinoin glavni opaženi aktivni cirkulajoči presnovek, katerega AUC je >70 % AUC alitretinoina. Izomeri alitretinoina (tretinoin, izotretinoin) in 4-okso-alitretinoina (4-okso-tretinoin, 4-okso-izotretinoin) so v manjšini z ≤ 12 % izpostavljenosti alitretinoina. 4-okso-alitretinoin se naprej glukuronidira in izloči z urinom.

V farmakokinetiki alitretinoina ali njegovih merljivih presnovkov ne obstajajo konsistentne časovno odvisne spremembe (tako indukcija kot tudi ne kopičenje).

Izločanje

Alitretinoin je endogeni retinoid. Koncentracije alitretinoina se vrnejo na endogene ravni v 2 do 3 dneh po končanju zdravljenja.

Izločanje odmerka radiološko označenega alitretinoina je bilo zaključeno v 14 dneh, zbranega je bilo približno 94 % celotno vnesenega odmerka. Radioaktivno označen material se je v obliki presnovkov

(63 %, <1 % kot nespremenjen alitretinoin) izločil pretežno v urinu in v manjšem deležu (približno 30 %, 1 % kot nespremenjen alitretinoin) v blatu. Največji delež izločenih spojih pripada glukuronidu 4-okso-alitretinoina, ki znaša 6,5 % odmerka v urinu.

Razpolovna doba izločanja je v povprečju 9 ur za alitretinoin in 10 ur za 4-okso-alitretinoin.

Farmakokinetika pri posebnih skupinah bolnikov

Farmakokinetika alitretinoina in njegovih presnovkov pri posebnih populacijah (debelost, spol, starost, in okvara ledvic) je bila vrednotena s študijo na 32 preiskovancih z zmernim do hudim KER, ki so prejeli alitretinoin 12 do 24 tednov. Ugotovitve so pokazale:

Debelost

Povečana telesna masa ali indeks telesne mase (ITM) ne povzroči klinično pomembnih sprememb v alitretinoin ali 4 - okso - alitretinoin izpostavljenosti.

Spol

Ni klinično pomembnih razlik, povezanih s spolom, v AUC in C_{max} alitretinoina ali 4-okso - alitretinoina.

Starejši

Farmakokinetični podatki pri starejših osebah so omejeni (n = 6 v starosti nad 60 let in n = 3 v starosti nad 65 let), vendar ne kaže, da bi obstajala povezava med naraščajočo starostjo in AUC ali C_{max} alitretinoina ali 4-okso-alitretinoina, normaliziranimi za odmere.

Longitudinalni model odmerka in odziva iz študij klinične učinkovitosti kaže, da se starejši bolniki (n = 126) na zdravljenje odzovejo prej in izraziteje ter imajo manjšo verjetnost za ponovitev, a imajo večjo verjetnost za zvišanje koncentracije trigliceridov po 12 do 16 tednih zdravljenja.

Okvara ledvic

Farmakokinetičnih podatkov pri bolnikih z zmerno okvaro ledvic ni na voljo. Blaga okvara ledvic ne vpliva na farmakokinetiko alitretinoina; povprečna AUC pri bolnikih z ocenjenim očistkom kreatinina od 60 do 90 ml/min (n = 8) je bila 342 (razpon: 237-450) in pri tistih z > 90 ml/min (n = 23) 312 (od 195 do 576) ng*ur/ml (normalizirano na odmerek 30 mg alitretinoina). C_{max} in AUC_(0-tau) 4-okso-alitretinoina sta lahko pri bolnikih z blago okvaro ledvic rahlo večja, toda vpliv tega je majhen (< 20 %).

Podatki niso na voljo pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina <30 ml/min) ali odpovedjo ledvic.

Okvara jeter

Izvedli so farmakokinetično študijo, ki je zajela 8 preiskovancev s cirozo jeter s stopnjo A (blaga, n = 6) ali B (zmerna, n = 2) po Child-Pughu ter 8 zdravih preiskovancev, usklajenih po spolu, starosti, telesni višini in telesni masi. Ta študija ni pokazala klinično pomembnih razlik med preiskovanci z okvaro jeter in zdravimi preiskovanci, kar zadeva C_{max} (povprečje ± standardni odklon [SD]: 101 ± 40 ng/ml pri preiskovancih z okvaro jeter in 144 ± 40 ng/ml pri zdravih preiskovancih) ali AUC (povprečje ± SD: 248 ± 116 ng/ml pri preiskovancih z okvaro jeter in 314 ± 86 ng/ml pri zdravih preiskovancih) alitretinoina. C_{max} (povprečje ± SD: 30 ± 20 ng/ml pri preiskovancih z okvaro jeter in 56 ± 25 ng/ml pri zdravih preiskovancih) in AUC (povprečje ± SD: 162 ± 82 ng/ml pri preiskovancih z okvaro jeter in 219 ± 49 ng/ml pri zdravih preiskovancih) 4-okso-alitretinoina sta pri bolnikih z okvaro jeter nižji.

Podatki niso na voljo pri bolnikih s hudo okvaro jeter. Omejeni podatki so pri bolnikih z zmerno okvaro jeter.

Kinetike alitretinoina niso preučevali pri bolnikih mlajših od 18 let.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Akutna toksičnost

Kot z drugimi retinoidi je bila akutna toksičnost alitretinoina pri miših in podganah nizka. LD₅₀ po intraperitonealnem dajanju je bil > 4000 mg/kg po 24 urah in 1400 mg/kg po 10 dneh. Približen LD₅₀ po peroralnem dajanju pri podganah je bil 3000 mg/kg.

Kronična toksičnost

Alitretinoin so testirali v dolgoročnih študijah do 9 mesecev pri psih in 6 mesecev pri podganah. Znaki toksičnosti so bili odvisni od odmerka in so se pojavili pri izpostavitvi, podobni izpostavljenosti ljudeh pri terapevtskih odmerkih na podlagi AUC. Učinki so bili značilni za retinoide (v skladu s hipervitaminozo A) in v glavnem spontano reverzibilni.

Teratogenost

Kot z drugimi retinoidi se je pokazalo, da je alitretinoin teratogen *in vitro* in *in vivo*. Zaradi teratogenega potenciala alitretinoina morajo ženske v rodni dobi upoštevati stroge ukrepe za preprečevanje nosečnosti med zdravljenjem z alitretinoinom in še 1 mesec po njem (glejte poglavja 4.3, 4.4 in 4.6).

Plodnost

Alitretinoin so testirali v študijah plodnosti in zgodnjem razvoju ploda pri podganah. Pri najvišjem testiranem odmerku s katerim je bila dosežena podobna koncentracija v plazmi, kot je bila opažena pri človeku, niso opazili učinkov na parameter sposobnosti razmnoževanja pri samicah ali samcih.

Kot pri drugih retinoidih so opazili reverzibilne učinke na reproduktivne organe samcev poskusnih živali v obliki motene spermatogeneze in s tem povezanimi degenerativnimi lezijami mod. Razpon varnosti pri psih glede na stopnjo toksičnosti brez učinka na moške reproduktivne organe je bil 1-6 za odmerek pri ljudeh 30 mg.

Mutagenost

V testih *in vitro* ali *in vivo* alitretinoin ni pokazal mutagenosti.

Karcinogenost

Alitretinoin so testirali v 2-letnih študijah karcinogenosti na podganah in miših. Od odmerka odvisno za retinoid specifično toksičnost so opazili pri višjih stopnjah, vendar karcinogenega potenciala niso opazili.

Fototoksičnost

Ugotovili so, da je alitretinoin fototoksičen *in vitro* in *in vivo*.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Vsebina kapsule:

- rafinirano sojino olje
- delno hidrogenizirano sojino olje
- srednjeveržni trigliceridi
- rumeni vosek
- vseracemni- α -tokoferol

Ovoj kapsule:

- želatina
- glicerol
- tekoči sorbitol (nekristalizirajoči)
- prečiščena voda

železov oksid, rdeči (E172)

železov oksid, črni (E172)

želatina

glicerol

tekoči sorbitol (nekristalizirajoči)

prečiščena voda

železov oksid, rdeči (E172)

železov oksid, rumeni (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C. Shranjujte v originalni ovojnini. Pretisni omot shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

PVC/PE/PVDC/aluminij pretisni omoti. Velikost pakiranja po 30 mehkih kapsul.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

GlaxoSmithKline Trading Services Limited, 12 Riverwalk, Citywest Business Campus, Dublin 24, Irska

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

H/10/01534/001-002

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum prve odobritve: 6. 5. 2010

Datum zadnjega podaljšanja: 20. 2. 2014

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

05.01.2024