

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Toctino 10 mg
Toctino 30 mg
mäkké kapsuly

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Toctino 10 mg:
Jedna mäkká kapsula obsahuje 10 mg alitretinoínu.

Toctino 30 mg:
Jedna mäkká kapsula obsahuje 30 mg alitretinoínu.

Pomocné látky so známym účinkom

Toctino 10 mg:
Sójový olej. Jedna 10 mg kapsula obsahuje 176,50 mg sójového oleja.
Sorbitol. Jedna 10 mg kapsula obsahuje 20,08 mg sorbitolu.

Toctino 30 mg:
Sójový olej. Jedna 30 mg kapsula obsahuje 282,40 mg sójového oleja.
Sorbitol. Jedna 30 mg kapsula obsahuje 25,66 mg sorbitolu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Mäkká kapsula.

Toctino 10 mg:
Oválne kapsuly hnedej farby, približne 11 mm dlhé a 7 mm široké, s označením „A1“.

Toctino 30 mg:
Oválne kapsuly červeno-hnedej farby, približne 13 mm dlhé a 8 mm široké, s označením „A3“.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Toctino je indikovaný u dospelých pacientov, ktorí trpia závažnou chronickou formou ekzému na rukách, ktorý nereaguje na liečbu silnými lokálne používanými kortikosteroidmi.

U pacientov, u ktorých má ekzém prevažne hyperkeratický charakter, je väčšia pravdepodobnosť, že budú reagovať na liečbu ako u tých pacientov, u ktorých sa ekzém prejavuje prevažne ako kožné ochorenie (pozri časť 5.1).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Toctino smú predpisovať iba dermatológovia alebo lekári so skúsenosťami s používaním systémových retinoidov, ktorí majú dostatočné vedomosti o rizikách spojených s liečbou systémovými retinoidmi a o požiadavkách na monitorovanie. U žien v plodnom veku sa má predpísanie Toctina obmedziť na 30 dní liečby a pokračovanie v liečbe si vyžaduje nové predpísanie lieku. V optimálnom prípade sa má v ten istý deň vykonať tehotenský test, predpísať a vydať Toctino. K vydaniu Toctina má dôjsť počas maximálne 7 dní od jeho predpísania.

Odporúčaná dávka Toctina je 10 mg alebo 30 mg jedenkrát denne.

Odporúčaná úvodná dávka Toctina je 30 mg jedenkrát denne. U pacientov s neprijateľnými nežiaducimi reakciami pri 30 mg dávke sa môže zvážiť zníženie dávky na 10 mg jedenkrát denne. V štúdiách zameraných na sledovanie 10 mg a 30 mg denných dávok viedli obidve dávky k vymiznutiu prejavov ochorenia. Pri podávaní 30 mg dávky sa dosiahla rýchlejšia odpoveď na dávku a vyšší výskyt odpovedí na liečbu. Denná dávka 10 mg sa spájala s menším počtom nežiaducich účinkov (pozri časť 5.1).

Dĺžka trvania liečby

Cyklus liečby Toctinom môže trvať 12 až 24 týždňov v závislosti od odpovede na liečbu. U pacientov, u ktorých sa dosiahne vymiznutie alebo takmer úplné vymiznutie prejavov ochorenia na rukách v období kratšom ako 24 týždňov, sa odporúča ukončenie liečby (pozri časť 5.1). U pacientov, u ktorých po 12 týždňoch neprerušovanej liečby stále pretrváva závažná forma ochorenia, sa má tiež zvážiť ukončenie liečby.

Opakovaná liečba

V prípade relapsu môže byť pre pacientov prospešný ďalší cyklus liečby Toctinom (pozri časť 5.1).

Spôsob podávania

Kapsuly sa majú užívať jedenkrát denne s hlavným jedlom, najlepšie každý deň v rovnakom čase (pozri časť 5.2).

Toctino sa nesmie predpisovať v prípade, ak sa ekzém u pacienta môže adekvátne zvládnuť štandardnými opatreniami, ktoré zahŕňujú ochranu pokožky, vyhnutie sa kontaktu s alergénmi a dráždivými látkami a liečbu silnými lokálne aplikovanými kortikosteroidmi.

Pediatrická populácia

Toctino sa neodporúča používať u pacientov mladších ako 18 rokov.

Porucha funkcie obličiek

Toctino je kontraindikovaný u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek alebo v konečnom štádiu ochorenia obličiek (pozri časť 4.3).

Toctino sa neodporúča používať u pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek vzhľadom na nedostatočné množstvo údajov (pozri časť 5.2).

U pacientov s miernou poruchou funkcie obličiek nie je potrebná zmena dávky ani frekvencie jej podávania (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie pečene

Toctino je kontraindikovaný u pacientov s poruchou funkcie pečene (pozri časť 4.3).

Staršie osoby

U pacientov starších ako 65 rokov nie je potrebná zmena dávky ani frekvencie jej podávania (pozri časť 5.2).

4.3 Kontraindikácie

Absolútnou kontraindikáciou liečby Toctinom je gravidita (pozri časť 4.6).

Toctino je kontraindikovaný u žien v plodnom veku, pokiaľ sa nespĺnia všetky podmienky programu na prevenciu tehotenstva (pozri časť 4.4).

Toctino obsahuje sójový olej a sorbitol. Pacienti alergickí na arašidy, sóju alebo so zriedkavou vrodenu neznášanlivosťou fruktózy nesmú tento liek užívať.

Toctino je u dojčiacich matiek kontraindikovaný.

Toctino je tiež kontraindikovaný u pacientov:

- s insuficienciou pečene,
- so závažnou formou insuficiencie obličiek,
- s neliečenou hypercholesterolémiou,
- s neliečenou hypertriglyceridémiou,
- s neliečeným hypotyroidizmom,
- s hypervitaminózou vitamínu A,
- s precitlivosťou na alitretinoín, iné retinoidy alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1, najmä pri alergiách na arašidy alebo sóju,
- súbežne užívajúcich tetracyklíny (pozri časť 4.5).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri užívaní

Program na prevenciu otehotnenia

Tento liek je **TERATOGENNÝ**.

Toctino je kontraindikovaný u žien v plodnom veku, pokiaľ sa nespĺnia všetky nasledujúce podmienky programu na prevenciu otehotnenia:

- pacientka rozumie riziku teratogenity,
- pacientka rozumie potrebe pravidelného sledovania v mesačných intervaloch,
- pacientka rozumie a súhlasí s nevyhnutnosťou používania účinnej antikoncepcie bez prerušenia, 1 mesiac pred začiatkom liečby, počas liečby a 1 mesiac po ukončení liečby a že musí používať minimálne jednu alebo najlepšie dve doplňujúce formy antikoncepcie zahrňujúce bariérovú metódu ,
- i keď sa u pacientky nevyskytuje menštruačné krvácanie, musí nasledovať všetky odporúčania o účinnej antikoncepcii,
- pacientka je schopná splniť opatrenia pre účinnú antikoncepciu,
- pacientka je informovaná a rozumie prípadným následkom tehotenstva a potrebám okamžitej konzultácie, ak nastane riziko vzniku tehotenstva,
- pacientka rozumie potrebe a súhlasí s podstúpením tehotenského testu pred, počas a 5 týždňov po ukončení liečby,
- pacientka potvrdila, že porozumela rizikám a nevyhnutným opatreniam, ktoré sa spájajú s užívaním Toctina.

Tieto podmienky sa týkajú tiež žien, ktoré v súčasnosti nežijú pohlavne aktívnym životom, pokiaľ predpisujúci lekár nezváži, že existujú dostatočné dôvody, ktoré nenaznačujú riziko vzniku tehotenstva.

Predpisujúci lekár sa musí uistiť, že:

- pacientka súhlasí s podmienkami na prevenciu otehotnenia uvedenými vyššie, vrátane potvrdenia, že im dostatočne dobre rozumie,
- pacientka vzala na vedomie vyššie uvedené podmienky,
- pacientka používa minimálne jednu a najlepšie dve metódy účinnej antikoncepcie zahrňujúce bariérovú metódu minimálne 1 mesiac pred začiatkom liečby a pokračuje v používaní účinnej antikoncepcie počas liečby a minimálne 1 mesiac po ukončení liečby,
- boli získané negatívne výsledky tehotenských testov pred, počas a 5 týždňov po ukončení liečby. Dátumy a výsledky tehotenských testov sa majú zaznamenať.

Antikoncepcia

Pacientkám musia byť poskytnuté dostatočné informácie o prevencii otehotnenia a v prípade, že nepoužívajú účinnú antikoncepciu, majú byť poučené o antikoncepcii.

Minimálnou požiadavkou na pacientky s možnosťou otehotnenia je nutnosť používať aspoň jednu účinnú metódu antikoncepcie. Pacientky by mali používať najlepšie dve doplňujúce formy antikoncepcie zahrňujúce bariérovú metódu. V antikoncepcii sa má pokračovať minimálne 1 mesiac po ukončení liečby Toctinom, aj v prípade pacientok bez menštruačného krvácania.

Tehotenský test

V súlade s národným postupom sa počas prvých 3 dní menštruačného cyklu pod lekársnym dohľadom odporúčajú vykonať tehotenské testy s minimálnou citlivosťou 25 mIU/ml nasledovne:

- *Mesiac pred začiatkom liečby*
Kvôli vylúčeniu možnosti tehotenstva pred začiatkom používania antikoncepcie sa odporúča, aby sa na úvod vykonal tehotenský test pod dohľadom lekára a dátum a výsledky sa zaznamenali. U pacientok bez pravidelnej menštruácie má načasovanie tehotenského testu zodpovedať sexuálnej aktivite pacientky a má sa u pacientky vykonať približne 3 týždne po nechránenom pohlavnom styku. Predpisujúci lekár má pacientku poučiť o antikoncepcii.
- *Na začiatku liečby*
Tehotenský test pod dohľadom lekára sa má tiež vykonať počas konzultácie, keď sa Toctino predpisuje alebo počas 3 dní pred návštevou predpisujúceho lekára a smie sa vykonať neskôr v prípade, že pacientka používala účinnú antikoncepciu počas minimálne 1 mesiaca. Tento test má potvrdiť, že pacientka na začiatku liečby Toctinom nie je tehotná.
- *Kontrolné návštevy*
Kontrolné návštevy sa majú naplánovať v 28-dňových intervaloch. Môže sa určiť nutnosť opakovaného tehotenského testu pod lekársnych dohľadom každý mesiac pri zvažovaní medzi ďalšou pohlavnou aktivitou pacientky a súčasnou menštruáciou v anamnéze (abnormálna menštruácia, vynechaný cyklus alebo amenorea). Ak je to potrebné, ďalší tehotenský test pod dohľadom lekára sa má vykonať v deň návštevy z dôvodu predpisania lieku alebo počas 3 dní pred návštevou predpisujúceho lekára.
- *Koniec liečby*
Päť týždňov po ukončení liečby majú ženy podstúpiť záverečný tehotenský test, aby sa vylúčilo tehotenstvo.

Obmedzenia pri predpisovaní a vydávaní

Predpisovanie Toctina ženám v plodnom veku sa má obmedziť na 30 dní liečby a pokračovanie v liečbe si vyžaduje nové predpísanie lieku. V optimálnom prípade sa má v ten istý deň vykonať tehotenský test, predpísať a vydať Toctino. K vydaniu Toctina má dôjsť počas maximálne 7 dní od predpisania.

Pacienti mužského pohlavia

Malé množstvo alitretinoínu (prevyšujúce endogénne hladiny) bolo stanovené v semene niekoľkých zdravých dobrovoľníkov užívajúcich 40 mg alitretinoínu a kumulácia lieku v semene sa neočakáva. Za predpokladu úplnej vaginálnej absorpcie by tieto množstvá mali zanedbateľný vplyv na endogénne plazmatické hladiny u partnerky alebo u plodu, a preto v prípade tehotnej partnerky nepredstavujú riziko pre plod. Na základe predklinických zistení môže byť fertilita u mužov narušená liečbou Toctinom (pozri časť 5.3).

Pacientom mužského pohlavia sa má pripomenúť, že sa so svojím liekom nemôžu s nikým deliť, najmä nie so ženami.

Ďalšie upozornenia

Pacienti majú byť poučení, aby nikdy nedávali tento liek inej osobe a všetky nepoužité kapsuly na konci liečby vrátili do lekárne.

V dôsledku možného rizika pre plod tehotnej prijímateľky transfúzie nesmú pacienti počas liečby a 1 mesiac po prerušení liečby Toctinom darovať krv.

Edukačný materiál

Za účelom pomôcť predpisujúcim lekárom, lekárnikom a pacientom pri predchádzaní expozície alitretinoínu u plodu, držiteľ rozhodnutia o registrácii pripraví edukačný materiál pre zvýraznenie upozornení o teratogenite Toctina, pre poskytnutie rady o antikoncepcii pred začiatkom liečby a poskytnutie rady o potrebe vykonávania tehotenského testu. Kompletná informácia o teratogénnom riziku pre pacienta a prísne opatrenia pre prevenciu tehotenstva špecifikované v programe prevencie tehotenstva má lekár poskytnúť všetkým pacientom oboch pohlaví.

Psychické poruchy

U pacientov liečených systémovými retinoidmi vrátane alitretinoínu sa zaznamenala depresia, zhoršenie depresie, úzkosť, sklony k agresivite, zmeny nálady, psychotické príznaky a veľmi zriedkavo samovražedné myšlienky, pokusy o samovraždu a samovražda (pozri časť 4.8). Preto je pred začiatkom liečby Toctinom a na každej návšteve počas liečby potrebné opýtať sa pacientov na prípadný výskyt psychickej poruchy, depresie alebo poruchy nálady. Ak u pacientov vznikne depresia, porucha nálady, psychóza alebo agresivita, musia prestať užívať Toctino. Pacientov treba sledovať, až kým novovzniknuté príznaky nevymiznú. Môže byť užitočné, ak pacient požiada rodinu alebo priateľov, aby ho upozornili, ak si u neho všimnú zhoršenie duševného zdravia. Samotné ukončenie liečby Toctinom však nemusí byť dostatočné na zmiernenie príznakov, a preto môže byť nevyhnutné ďalšie psychiatrické vyšetrenie.

UV svetlo

Účinky UV svetla sú zosilnené pri liečbe retinoidmi, preto sa majú pacienti vyhýbať nadmernému vystaveniu sa slnečnému žiareniu a nekontrolovanému používaniu horského slnka. V prípade potreby sa má použiť ochranný prostriedok pri opaľovaní s vysokým ochranným faktorom minimálne SPF 15.

Poruchy kože a podkožného tkaniva

Pacientom, u ktorých sa vyskytne suchá pokožka a pery, sa má odporučiť používať hydratačnú masť alebo krém a balzam na pery.

Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva

Liečba inými systémovými retinoidmi bola spojená so zmenami postihujúcimi kosti, ktoré zahrňovali predčasné uzatvorenie epifyzálnych štrbín, zhrubnutie kostí a kalcifikáciu šliach a väziva.

U pacientov liečených alitretinoínom sa pozorovala bolesť svalov, bolesť kĺbov a zvýšené hladiny kreatinínfosfokinázy v sére.

Poruchy oka

Liečba alitretinoínom sa spájala so suchými očami. Príznaky zvyčajne vymiznú po ukončení liečby. Suchosť v očiach môže zmierniť aplikácia hydratačných očných masťí alebo aplikácia umelých slz. Môže sa objaviť intolerancia na kontaktné šošovky, ktorá si u pacienta počas liečby môže vyžadovať používanie okuliarov.

Liečba systémovými retinoidmi bola spojená s korneálnym zákalom a keratitídou. U pacientov liečených alitretinoínom sa zaznamenalo zhoršenie nočného videnia. Účinky zvyčajne vymiznú po ukončení liečby.

Pacientom, u ktorých sa objavili ťažkosti so zrakom, sa má odporučiť návšteva oftalmológa. Môže byť potrebné liečbu alitretinoínom ukončiť.

Benígna intrakraniálna hypertenzia

Liečba systémovými retinoidmi vrátane liečby alitretinoínom sa spájala s výskytom benígnej intrakraniálnej hypertenzie, pričom niektoré prípady boli zapríčinené súbežnou liečbou tetracyklínmi (pozri časti 4.3 a 4.5). Prejavy a príznaky benígnej intrakraniálnej hypertenzie zahrňujú bolesť hlavy, nauzeu a vracanie, poruchy zraku a papiloedém. Pacienti, u ktorých sa objavia prejavy benígnej intrakraniálnej hypertenzie, musia okamžite prerušiť užívanie alitretinoínu.

Metabolizmus tukov

Alitretinoín sa spájal so zvýšenými plazmatickými hladinami cholesterolu a triacylglycerolov. Majú sa monitorovať sérové hladiny cholesterolu a triacylglycerolov (hladiny nalačno).

Liečba alitretinoínom sa má ukončiť, ak hypertriglyceridémiu nie je možné udržiavať na prijateľných hodnotách.

Pankreatitída

Ak sa vyskytnú príznaky pankreatitídy, liečba Toctinom sa musí ukončiť (pozri časť 4.8). Hladiny triacylglycerolov presahujúce 800 mg/dl (9 mmol/l) sú niekedy spojené so vznikom akútnej pankreatitídy, ktorá môže byť smrteľná.

Funkcia štítnej žľazy

U pacientov liečených alitretinoínom boli zistené zmeny pri vyšetreniach funkcie štítnej žľazy, najčastejšie označované ako reverzibilné zníženie hladín hormónu stimulujúceho štítnu žľazu (TSH) a T4 (voľný tyroxín).

Poruchy pečene a žlčových ciest

Liečba inými systémovými retinoidmi bola spojená s dočasnými a reverzibilnými zvýšeniami hladín hepatálnych transamináz. V prípade pretrvávajúceho klinicky relevantného zvýšenia hladín transamináz sa má zvážiť zníženie dávky alebo ukončenie liečby.

Poruchy gastrointestinálneho traktu

Systémovo podávané retinoidy vrátane alitretinoínu boli u pacientov bez intestinálnych ochorení v anamnéze spojené so IBD (zápalovými ochoreniami čreva vrátane Crohnovej choroby). V prípade výskytu vážnej formy hnačky je potrebné zvážiť diagnózu IBD a liečbu alitretinoínom je potrebné okamžite ukončiť.

Alergické reakcie

Pri systémových retinoidoch sa zaznamenali zriedkavé anafylaktické reakcie, v niektorých prípadoch po predchádzajúcej miestnej aplikácii retinoidov. Zriedkavo boli zaznamenané kožné alergické reakcie. Zaznamenali sa závažné prípady alergickej vaskulitídy, často s purpurou (hematómy a červené plochy) na končatinách a extrakutánne. Závažné alergické reakcie si vyžadujú prerušenie liečby a pozorne sledovanie.

Vysoko rizikovní pacienti

Pacienti s diabetes mellitus, obezitou, kardiovaskulárnymi rizikovými faktormi alebo poruchami metabolizmu tukov, ktorí sú liečení alitretinoínom, si vyžadujú častejšie kontroly sérových hladín lipidov a /alebo hladín glukózy v krvi.

Sorbitol

Kapsuly Toctino obsahujú sorbitol. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami intolerancie fruktózy nesmú užívať tento liek.

4.5 Liekové a iné interakcie

Farmakokinetické interakcie

Alitretinoín je metabolizovaný pomocou cytochrómu P450 (CYP) 2C9, CYP2C8, CYP3A4 a podlieha izomerizácii.

Súbežne podávané lieky, ktoré môžu ovplyvniť farmakokinetiku alitretinoínu

Súbežné podávanie s inhibítormi CYP3A4, ako je ketokonazol, zvyšuje plazmatickú hladinu alitretinoínu, a preto sa má zvážiť zníženie dávky na 10 mg. Vplyv iných inhibítorov CYP3A4 sa neskúmal.

Keď sa alitretinoín podáva súbežne so silnými inhibítormi CYP2C9 (napr. s flukonazolom, mikonazolom, oxandrolónom) alebo so silnými inhibítormi CYP2C8 (napr. s gemfibrozilom), má sa zvážiť zníženie jeho dávky na 10 mg.

Simvastatín neovplyvnil farmakokinetiku alitretinoínu.

Nepozorovali sa žiadne farmakokinetické interakcie, keď sa alitretinoín podával súbežne s cyklosporínom.

Vplyv alitretinoínu na farmakokinetiku súbežne podávaných liekov

Alitretinoín môže zvyšovať expozíciu substrátov pre CYP2C8; z tohto dôvodu sa neodporúča podávať ho súbežne s amiodarónom (substrát pre CYP2C8 s dlhým polčasom a úzkym terapeutickým indexom). Je potrebná obozretnosť, ak sa alitretinoín podáva súbežne s inými liekmi, ktoré sú substrátmi pre CYP2C8 (napr. s paklitaxelom, rosiglitazónom, repaglinidom).

Pozoroval sa < 25 % pokles plazmatických hladín simvastatínu a kyseliny simvastatínovej, keď sa simvastatín podával súbežne s alitretinoínom. Vplyv na iné podobné lieky sa neskúmal.

Alitretinoín neovplyvnil farmakokinetiku ketokonazolu ani cyklosporínu.

Farmakodynamické interakcie

Pacienti nesmú užívať vitamín A alebo iné retinoidy, pretože súbežné užívanie vedie k riziku vzniku hypervitaminózy A.

Pri súbežnom užívaní retinoidov s tetracyklínmi sa zaznamenali prípady benígnej intrakraniálnej hypertenzie (*pseudotumor cerebri*). Z tohto dôvodu sa má predísť súbežnej liečbe tetracyklínmi (pozri časti 4.3 a 4.4).

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Absolútnou kontraindikáciou liečby Toctinom je gravidita (pozri časť 4.3). Ak počas liečby Toctinom alebo mesiac po ukončení liečby napriek upozorneniam o zabránení tehotenstva dôjde k otehotneniu, existuje vysoké riziko veľmi ťažkých a závažných foriem malformácií plodu.

Alitretinoín je retinoid, a preto je silným teratogénom. Malformácie plodu súvisiace s expozíciou retinoidom zahŕňajú abnormality centrálného nervového systému (hydrocefalus, cerebelárne malformácie/abnormality, mikrocefalus), dysmorfiiu tváre, rásštep podnebia, abnormality vonkajšieho ucha (absencia vonkajšieho ucha, malé alebo absentujúce vonkajšie zvukovody), očné abnormality (mikroftalmia), kardiovaskulárne abnormality (konotrunkálne malformácie napr. Fallotova tetralógia, transpozícia veľkých ciev, defekty septa), abnormality týmusu a abnormality prítŕtnych teliesok. Vyskytuje sa taktiež zvýšený výskyt spontánnych potratov.

Ak počas liečby Toctinom pacientka otehotnie, liečba sa musí ukončiť a kvôli prehodnoteniu a odporúčaniam sa má pacientke odporučiť návšteva lekára, ktorý je odborníkom alebo má skúsenosti s teratológiou.

Dojčenie

Alitretinoín je vysoko lipofilný, z tohto dôvodu je prechod alitretinoínu do materského mlieka veľmi pravdepodobný. Užívanie alitretinoínu je u dojčiacich matiek kontraindikované, z dôvodu potenciálneho rizika pre dieťa vystavené jeho pôsobeniu.

Fertilita

Malé množstvo alitretinoínu (prevyšujúce endogénne hladiny) bolo stanovené v semene niekoľkých zdravých dobrovoľníkov užívajúcich 40 mg alitretinoínu a kumulácia lieku v semene sa neočakáva. Za predpokladu úplnej vaginálnej absorpcie by tieto množstvá mali zanedbateľný vplyv na endogénne plazmatické hladiny u partnerky alebo u plodu, a preto nepredstavujú riziko pre plod v prípade tehotnej partnerky. Na základe predklinických zistení môže byť fertilita u mužov narušená liečbou Toctinom (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

U pacientov liečených alitretinoínom a inými retinoidmi sa zaznamenalo zhoršenie nočného videnia. Pacienti majú byť o tomto potenciálnom probléme poučení a upozornení, aby pri vedení vozidla a obsluhu strojov boli opatrní.

4.8 Nežiaduce účinky

Bezpečnosť a účinnosť Toctina u pacientov so závažnou chronickou formou ekzému na rukách (chronic hand eczema, CHE), ktorí neodpovedali na liečbu silnými lokálnymi kortikosteroidmi, sa hodnotili v dvoch randomizovaných, dvojito zaslepených, placebom kontrolovaných klinických štúdiách (pozri časť 5.1).

Najčastejšie nežiaduce účinky lieku (NÚL), ktoré sa pozorovali pri liečbe alitretinoínom, sú: bolesť hlavy (pri 30 mg: 23,9 %; pri 10 mg: 10,8 %), erytém (pri 30 mg: 5,5 %; pri 10 mg: 1,7 %), nauzea (pri 30 mg: 5,1 %; pri 10 mg: 2,4 %), návaly tepla (pri 30 mg: 5,9 %; pri 10 mg: 1,6 %) a zmeny v laboratórnych vyšetreniach týkajúce sa zvýšených hladín triacylglycerolov (pri 30 mg: 35,4 %; pri 10 mg: 17,0 %), zvýšených hladín cholesterolu (pri 30 mg: 27,8 %; pri 10 mg: 16,7 %), znížených hladín hormónu stimulujúceho štítnu žľazu (TSH, pri 30 mg: 8,4 %; pri 10 mg: 6,0 %) a znížených hladín voľného tyroxínu T4 (pri 30 mg: 10,5 %; pri 10 mg: 2,9 %). Tieto reverzibilné NÚL sú závislé od dávky, a preto sa môžu zmierniť pri znížení dávky.

	Veľmi časté (≥ 1/10)	Časté (≥ 1/100 až < 1/10)	Menej časté (≥ 1/1 000 až < 1/100)	Zriedkavé (≥ 1/10 000 až < 1/1 000)	Neznáme
Poruchy krvi a lymfatického systému		anémia, zvýšená väzobná kapacita železa, zníženie počtu monocytov, zvýšenie počtu trombocytov			
Poruchy imunitného systému					anafylaktické reakcie, precitlivosť
Poruchy endokrinného systému		znížené hladiny TSH a voľného T4			
Psychické poruchy		depresia			zmeny nálady, samovražedné myšlienky
Poruchy nervového systému	bolesť hlavy	závraty		benígna intrakraniálna hypertenzia	
Poruchy oka		konjunktivitída, sucho v oku, podráždenie oka	rozmazané videnie, šedý zákal		zhoršenie nočného videnia
Poruchy ucha a labyrintu		tinnitus			
Poruchy ciev		návaly tepla, hypertenzia		vaskulitída	
Poruchy dýchacej sústavy,			krvácanie z nosa		

	Veľmi časté (≥ 1/10)	Časté (≥ 1/100 až < 1/10)	Menej časté (≥ 1/1 000 až < 1/100)	Zriedkavé (≥ 1/10 000 až < 1/1 000)	Neznáme
hrudníka a mediastína					
Poruchy gastrointesti- nálneho traktu		nauzea, suchosť v ústach, vracanie	dyspepsia		zápalové ochorenie čreva
Poruchy pečene a žlčových ciest		zvýšené hladiny transamináz ¹⁾			
Poruchy kože a podkožného tkaniva		suchá pokožka, suché pery, zápal pery, ekzém ¹⁾ , dermatitída ¹⁾ , erytém, alopecia	pruritus, vyrážka, kožná exfoliácia, asteatický ekzém	poruchy nechtov, fotosenzitívna reakcia	
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva		artralgia ¹⁾ , myalgia ¹⁾	exostóza, (hyperostóza), ankylozujúca spondylitída		
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania		únava			periférny edém
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	hypertriglyceri- démia, zníženie hladiny lipoproteínov s vysokou hustotou, hypercholeste- rolémia	zvýšenie hladiny kreatínfosfokinázy v krvi			

¹⁾ Celkový výskyt nežiaducich účinkov nebol vyšší ako ten, ktorý sa pozoroval v placebom kontrolovanej skupine.

S používaním retinoidov vrátane alitretinoínu boli spojené účinky na psychiku, najmä depresia, zmeny nálady a samovražedné myšlienky. Z klinických skúšaní boli vyradení pacienti s anamnézou alebo súčasnými psychickými poruchami, ktorí boli sledovaní pre depresiu podľa skóre CES-D (Centrum pre epidemiologické skúšania - depresia). Liečba alitretinoínom sa nespájala so zmenami v skóre CES-D.

Nasledujúce nežiaduce účinky neboli zistené v klinických štúdiách s alitretinoínom, tieto však boli zaznamenané počas liečby inými retinoidmi: diabetes mellitus, farbosleposť (poruchy farebného videnia) a intolerancia kontaktných šošoviek (pozri časť 4.4)

So systémovou liečbou retinoidmi boli spojené zmeny mineralizácie kostí a extraoseálne kalcifikácie. V klinických štúdiách s alitretinoínom boli degeneratívne zmeny chrčtice a kalcifikácie väzív častým nálezom u pacientov s chronickým ekzémom rúk ešte pred liečbou (na začiatku), len s malou progresiou u malého počtu pacientov počas liečby. Tieto zistenia boli konzistentné s degeneratívnymi zmenami závislými od veku. Vyšetrenie kostnej denzity (DXA) nepreukázalo vplyv na mineralizáciu kostí závislú od dávky.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

Alitretinoín je derivátom vitamínu A. Alitretinoín sa podával v onkologických klinických štúdiách pri dávkovaní 10-krát vyššom ako je dávkovanie pri chronickej forme ekzému na rukách. Pozorované nežiaduce účinky boli zhodné s toxicitou retinoidov a zahrňovali závažnú formu bolesti hlavy, hnačku, sčervenanie tváre a hypertriglyceridémiu. Tieto nežiaduce účinky boli reverzibilné.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Iné dermatologiká
ATC kód: D11AH04

Mechanizmus účinku

Farmakologický účinok retinoidov sa môže vysvetľovať ich vplyvom na proliferáciu buniek, diferenciáciu buniek, apoptózu, angiogenézu, keratinizáciu, sekréciu kožného mazu a imunomoduláciu. Na rozdiel od ostatných retinoidov, ktoré sú špecifickými agonistami buď receptorov RAR, alebo receptorov RXR, sa alitretinoín viaže na členy z oboch receptorových rodín. Mechanizmus účinku alitretinoínu pri chronickej forme ekzému rúk nie je známy. Pri alitretinoíne sa preukázali imunomodulačné a protizápalové účinky, ktoré súvisia so zápalovým procesom na koži. Alitretinoín potláča produkciu chemokínov, ktoré sa podieľajú na hromadení leukocytov v mieste zápalu kože, znižuje expanziu T-lymfocytov a antigén prezentujúcich buniek a inhibuje vplyv na diferenciáciu buniek. Alitretinoín znižuje expresiu ligandov pre chemokínový receptor CXCR3 a chemokínového ligandu CCL20 v keratinocytoch stimulovaných cytokínmi a v dermálnych endotelových bunkách, pričom je známe, že uvedené ligandy sú exprimované v ekzematózných kožných léziách. Navyše alitretinoín potláča expanziu podskupín cytokínmi aktivovaných leukocytov a antigén prezentujúcich buniek.

Zistilo sa, že alitretinoín u ľudí ovplyvňuje tvorbu kožného mazu len minimálne.

Klinická účinnosť

Bezpečnosť a účinnosť Toctina u pacientov so závažnou chronickou formou ekzému rúk (CHE), ktorí neodpovedali na liečbu silnými lokálnymi kortikosteroidmi, sa hodnotili v dvoch randomizovaných, dvojito zaslepených, placebo kontrolovaných klinických štúdiách fázy 3.

Primárnym cieľovým ukazovateľom týchto štúdií bol percentuálny podiel pacientov, ktorí pri celkovom hodnotení závažnosti ochorenia lekármi (physicians global assessment, PGA) na konci liečby dosiahnu hodnotenie „vymiznutie prejavov ochorenia na rukách“ alebo „takmer úplné

vymiznutie prejavov ochorenia na rukách“ (pozri tabuľku 1). Dĺžka trvania liečby bola 12 až 24 týždňov.

Štúdia BAP00089 (BACH) sa uskutočnila v Európe a Kanade a zahŕňala 1 032 pacientov so závažnou formou CHE, u ktorých sa nedosiahla žiadna alebo len dočasná odpoveď (úvodne zlepšenie, po ktorom nasledovalo zhoršenie stavu ochorenia napriek pokračujúcej liečbe) na liečbu silnými lokálnymi kortikosteroidmi alebo ktorí netolerovali liečbu silnými lokálnymi kortikosteroidmi. Zahnuté boli všetky fenotypy CHE: približne 30 % pacientov malo len hyperkeratotickú formu CHE, ale väčšina pacientov mala viaceré fenotypy. V podstate všetci pacienti mali prejavy zápalu kože, s nálezom erytému a/alebo vezikúl. V porovnaní s placebom viedla liečba alitretinoínom k signifikantne vyššiemu percentuálnemu podielu pacientov, u ktorých sa dosiahlo vymiznutie/takmer úplné vymiznutie prejavov ochorenia na rukách. Odpoveď na liečbu závisela od dávky (pozri tabuľku 1).

Sekundárne cieľové ukazovatele zahŕňali percentuálny podiel pacientov, ktorí dosiahnu čiastočnú odpoveď na liečbu (pacienti, u ktorých sa dosiahne aspoň mierna forma ochorenia), čas do dosiahnutia odpovede na liečbu (dosiahnutie vymiznutia alebo takmer úplného vymiznutia prejavov ochorenia na rukách), zníženie modifikovaného celkového skóre príznakov ochorenia (modified Total Lesion Symptom Score, mTLSS - popisoval závažnosť každého prejavu alebo príznaku posudzovaného pri PGA), celkové hodnotenie závažnosti ochorenia pacientom (Patient Global Assessment, PaGA) a zníženie rozsahu ochorenia (pozri tabuľku 1).

Druhá štúdia BAP001346 (HANDEL) sa uskutočnila v USA a zahŕňala 596 pacientov so závažnou formou CHE, u ktorých sa nedosiahla žiadna alebo len dočasná odpoveď (úvodné zlepšenie, po ktorom nasledovalo zhoršenie stavu ochorenia napriek pokračujúcej liečbe) na liečbu silnými lokálnymi kortikosteroidmi alebo ktorí netolerovali liečbu silnými lokálnymi kortikosteroidmi. Osoby sa považovali za neodpovedajúce na liečbu, ak mali závažnú formu CHE po aspoň 2 týždňoch liečby veľmi silným lokálnym kortikosteroidom počas 16-týždňového zábehového („run-in“) obdobia. Zahnuté boli všetky fenotypy CHE.

Sekundárne cieľové ukazovatele zahŕňali odhadovaný medián času do dosiahnutia odpovede na liečbu (čas od začiatku náhodne pridelenej liečby v štúdiu po prvé PGA s hodnotením „vymiznutie prejavov ochorenia“ alebo „takmer úplné vymiznutie prejavov ochorenia“), zníženie modifikovaného celkového skóre príznakov ochorenia (mTLSS), celkové hodnotenie závažnosti ochorenia pacientom (PaGA) a zníženie rozsahu ochorenia na konci liečby (pozri tabuľku 1).

Tabuľka 1 Výsledky: Primárny cieľový ukazovateľ a kľúčové sekundárne cieľové ukazovatele

Primárny cieľový ukazovateľ	BAP00089 (BACH)			BAP001346 (HANDEL)	
	10 mg	30 mg	placebo	30 mg	placebo
ITT populácia	n = 418	n = 409	n = 205	n = 298	n = 298
PGA na konci liečby, n (%)					
Celková odpoveď na liečbu	115 (27,5 %)	195 (47,7 %)	34 (16,6 %)	118 (39,6 %)	44 (14,8 %)
Vymiznutie prejavov ochorenia	39 (9,3 %)	90 (22,0 %)	6 (2,9 %)	58 (19,5 %)	14 (4,7 %)
Takmer úplné vymiznutie prejavov ochorenia	76 (18,2 %)	105 (25,7 %)	28 (13,7 %)	60 (20,1 %)	30 (10,1 %)
Porovnanie s placebom ^a	p = 0,004	p < 0,001	NA	p < 0,001	NA
Sekundárne cieľové ukazovatele					
PaGA na konci liečby, n (%)					
Vymiznutie alebo takmer úplné	101 (24,2 %)	163 (39,9 %)	31 (15,1 %)	117 (39,3 %)	41 (13,8 %)

vymiznutie prejavov ochorenia					
Porovnanie s placebom ^a	p = 0,013	p < 0,001	NA	p < 0,001	NA
Percentuálna zmena mTLSS na konci liečby v porovnaní s východiskovým skóre					
Priemer (STD)	-50,79 (36,13)	-60,80 (38,58)	-37,30 (37,65)	-53,99 (40,16)	-29,86 (37,83)
Medián	-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
Porovnanie s placebom ^b	p < 0,001	p < 0,001	NA	p < 0,001	NA
Percentuálna zmena v rozsahu ochorenia na konci liečby v porovnaní s východiskovým stavom					
Priemer (STD)	-40,01 (49,57)	-54,15 (46,89)	-31,93 (45,56)	-46,56 (53,75)	-24,20 (48,21)
Medián	-50,0	-75,0	-33,33	-62,50	-18,20
Min. - max.	-100 - 200	-100 - 140	-100 - 130	-100 - 166,7	-100 - 140
Porovnanie s placebom ^b	p = 0,016	p < 0,001	NA	p < 0,001	NA
Medián času do dosiahnutia odpovede na konci liečby u pacientov odpovedajúcich na liečbu					
Medián (dni)	115,0	85,0	141	65,0	117,0
Porovnanie s placebom ^c	p = 0,01	p < 0,001	NA	p < 0,001	NA
Čiastočná odpoveď na liečbu (vymiznutie prejavov ochorenia, takmer úplné vymiznutie prejavov ochorenia alebo mierna forma ochorenia)					
n (%)	207 (49,5 %)	254 (62,1 %)	74 (36,1 %)	NA	NA

a: Podľa Chi-kvadrát testov s opravou na spojitosť (Yatesova korekcia na spojitosť) verzus placebo na základe percentuálneho podielu pacientov odpovedajúcich na liečbu.

b: Podľa neparametrického Kruskalovho-Wallisovho testu verzus placebo na základe priemernej zmeny v porovnaní s východiskovým skóre.

c: Podľa Log-rank testu verzus placebo na základe mediánu času do dosiahnutia odpovede na liečbu.

Dĺžka trvania liečby

Longitudinálna analýza odpovede na liečbu v závislosti od dávky vykonaná na základe výsledkov štúdií fázy 3 (BAP00089, BAP001346 a BAP00091 - kohorta A) ukázala, že len čo sa u osôb dosiahne vymiznutie alebo takmer úplné vymiznutie prejavov ochorenia na rukách, neexistuje žiadna súvislosť medzi dĺžkou trvania liečby a pravdepodobnosťou relapsu ochorenia. U pacientov, u ktorých sa dosiahne vymiznutie alebo takmer úplné vymiznutie prejavov ochorenia na rukách v období kratšom ako 24 týždňov, sa preto odporúča ukončenie liečby (pozri časť 4.2). V pivotných klinických štúdiách sa zistilo, že u 67 % osôb, ktoré odpovedali na liečbu alitretinoínom, nedošlo k návratu na závažnú formu ochorenia v priebehu 24 týždňov po ukončení liečby, a preto neboli kandidátmi na opakovanú liečbu v uvedenom časovom období.

Opakovaná liečba

Štúdia s opakovanou liečbou (BAP00091 - kohorta A) sledovala účinnosť a bezpečnosť druhého cyklu liečby u pacientov, ktorí predtým odpovedali na liečbu v štúdiu BAP00089, ale u ktorých došlo k relapsu ochorenia. Pacienti boli randomizovaní na rovnakú dávku, akú užívali v úvodnej liečbe (10 mg alebo 30 mg), alebo na placebo, v pomere 2:1 (alitretinoín: n = 70, placebo: n = 47). Výsledky svedčia o tom, že pre pacientov, ktorí v minulosti odpovedali na liečbu alitretinoínom, môže byť opakovaná liečba prospešná.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Alitretinoín je zlúčenina s nízkou rozpustnosťou, nízkou priepustnosťou a s nízkou a premenlivou biologickou dostupnosťou. Alitretinoín sa z gastrointestinálneho traktu nevstrebáva konzistentným spôsobom, keď sa podáva nalačno. Systémová expozícia je podstatne (> 2-násobne) zvýšená, keď sa užíva s jedlom s vysokým obsahom tuku.

Údaje získané *in vitro* z gastrointestinálneho systému poukazujú na to, že množstvo alitretinoínu podliehajúce absorpcii sa líši v závislosti od príjmu tuku (keď sa podáva s jedlom s približne 25 % obsahom tuku, množstvo podliehajúce absorpcii je nižšie, ako keď sa podáva s jedlom s približne 40 % alebo s približne 60 % obsahom tuku). Preto sa má alitretinoín podávať jedenkrát denne s hlavným jedlom, najlepšie každý deň v rovnakom čase, aby sa maximalizovala expozícia.

Po podaní alitretinoínu v dávke 30 mg jedenkrát denne s jedlom obsahujúcim približne 40 % tuku je medián T_{max} 4 hodiny, priemerná C_{max} je 177 ng/ml a priemerná hodnota $AUC_{(0-\tau)}$ je 405 ng*h/ml. Maximálna plazmatická koncentrácia (C_{max}) a expozícia (AUC) alitretinoínu sa zvyšujú so zvyšujúcimi sa jednorazovými dávkami v rozmedzí od 5 do 150 mg. Hodnoty AUC alitretinoínu sa zvyšujú úmerne k dávke pri podávaní 10 mg až 30 mg dávky jedenkrát denne. C_{max} alitretinoínu sa môže zvyšovať menej ako úmerne k zvyšujúcej sa dávke.

Distribúcia

Alitretinoín sa viaže na plazmatické bielkoviny v 99,1 %. Odhaduje sa, že distribučný objem alitretinoínu je väčší ako extracelulárny objem (> 14 l), ale menší ako celkový objem vody v organizme.

Biotransformácia

Alitretinoín sa metabolizuje prostredníctvom izoenzýmov CYP2C9, CYP2C8 a CYP3A4 na 4-oxo-alitretinoín. Obe zlúčeniny podliehajú izomerizácii na tretinoín (alebo izotretinoín) a ich 4-oxo-metabolity. Po perorálnom podaní alitretinoínu je 4-oxo-alitretinoín hlavným pozorovaným účinným cirkulujúcim metabolitom s hodnotou AUC, ktorá predstavuje > 70 % hodnoty AUC východiskového liečiva. Izoméry alitretinoínu (tretinoín, izotretinoín) a 4-oxo-alitretinoínu (4-oxo-tretinoín a 4-oxo-izotretinoín) sú vedľajšími metabolitmi a predstavujú < 12 % expozície východiskovému liečivu. 4-oxo-alitretinoín následne podlieha glukuronidácii a eliminuje sa močom.

Nedochádza k žiadnym konzistentným časovo-závislým zmenám (ani indukcia, ani kumulácia) vo farmakokinetike alitretinoínu alebo jeho nameraných metabolitov.

Eliminácia

Alitretinoín je endogénny retinoid. Koncentrácie alitretinoínu sa vracajú na endogénne hladiny v priebehu 2 až 3 dní po ukončení liečby.

Exkrécia izotopom značenej dávky alitretinoínu bola takmer úplná, pričom sa vylúčilo približne 94 % podanej dávky v priebehu 14 dní. Izotopom značený materiál sa vylučoval hlavne močom vo forme metabolitov (v 63 %, pričom vo forme nezmeneného východiskového liečiva sa vylúčilo < 1 %) a v menšom množstve (približne v 30 %, pričom vo forme nezmeneného východiskového liečiva sa vylúčilo < 1 %) stolicou. Najviac zastúpená exkrečná zlúčenina je glukuronid 4-oxo-alitretinoínu predstavujúci 6,5 % dávky v moči.

Eliminačný polčas bol v priemere 9 hodín pri alitretinoíne a 10 hodín pri 4-oxo-alitretinoíne.

Farmakokinetika v osobitných skupinách pacientov

Farmakokinetika alitretinoínu a jeho nameraných metabolitov v osobitných skupinách pacientov (zakladajúcich sa na obezite, pohlaví, veku a poruche funkcie obličiek) sa hodnotila v štúdií vykonanej

s 32 osobami so stredne závažnou až závažnou formou CHE liečených alitretinoínom počas 12 až 24 týždňov.

Obezita

Zvýšená telesná hmotnosť alebo zvýšený index telesnej hmotnosti (body mass index, BMI) nevedie ku klinicky významným zmenám v expozícii alitretinoínu alebo 4-oxo-alitretinoínu.

Pohlavie

Nezistili sa žiadne klinicky významné, pohlavím podmienené rozdiely v hodnotách AUC a C_{max} alitretinoínu alebo 4-oxo-alitretinoínu.

Staršie osoby

Hoci je množstvo farmakokinetických údajov získaných u starších osôb obmedzené (n = 6 pre vek nad 60 rokov a n = 3 pre vek nad 65 rokov), nezdá sa, že by existovala súvislosť medzi zvyšujúcim sa vekom a hodnotami AUC a C_{max} alitretinoínu alebo 4-oxo-alitretinoínu normalizovanými na dávku.

Longitudinálny model odpovede na liečbu v závislosti od dávky vytvorený na základe klinických štúdií účinnosti ukazuje, že u starších osôb (n = 126) dochádza k skoršej a výraznejšej odpovedi na liečbu a je u nich menšia pravdepodobnosť relapsu ochorenia, ale majú väčšiu pravdepodobnosť výskytu zvýšených hladín triacylglycerolov po 12 až 16 týždňoch liečby.

Porucha funkcie obličiek

Hoci nie sú k dispozícii farmakokinetické údaje získané u osôb so stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek, farmakokinetika alitretinoínu nie je ovplyvnená miernou poruchou funkcie obličiek a u osôb s odhadovaným klírensom kreatinínu 60 - 90 ml/min (n = 8) a > 90 ml/min bola priemerná hodnota AUC 342 ng*h/ml (v rozmedzí 237 – 450 ng*h/ml) a 312 ng*h/ml (v rozmedzí 195 – 576 ng*h/ml), v uvedenom poradí, po normalizácii na 30 mg dávku alitretinoínu. U osôb s miernou poruchou funkcie obličiek môžu byť hodnoty C_{max} a $AUC_{(0-tau)}$ 4-oxo-alitretinoínu mierne vyššie, i keď tento efekt je malý (< 20 %).

K dispozícii nie sú žiadne údaje týkajúce sa osôb s ťažkou poruchou funkcie obličiek ($CrCl < 30$ ml/min) alebo v konečnom štádiu ochorenia obličiek.

Porucha funkcie obličiek

Farmakokinetická štúdia vykonaná s 8 osobami s cirhózou pečene a s poruchou funkcie pečene triedy A (mierna, n = 6) alebo B (stredne ťažká, n = 2) podľa Childovej-Pughovej klasifikácie a s 8 zdravými osobami zodpovedajúceho pohlavia, veku, telesnej výšky a hmotnosti ukazuje, že medzi pacientmi s poruchou funkcie pečene a zdravými osobami nie sú žiadne klinicky významné rozdiely v C_{max} (priemer \pm štandardná odchýlka [SD]: 101 \pm 40 ng/ml vs. 144 \pm 40 ng/ml, v uvedenom poradí) alebo v AUC (priemer \pm SD: 248 \pm 116 ng/ml vs. 314 \pm 86 ng/ml, v uvedenom poradí) alitretinoínu. U pacientov s poruchou funkcie pečene sú C_{max} (priemer \pm SD: 30 \pm 20 ng/ml vs. 56 \pm 25 ng/ml, v uvedenom poradí) a AUC (priemer \pm SD: 162 \pm 82 ng/ml vs. 219 \pm 49 ng/ml, v uvedenom poradí) 4-oxo-alitretinoínu nižšie.

K dispozícii nie sú žiadne údaje týkajúce sa osôb s ťažkou poruchou funkcie pečene a je obmedzené množstvo údajov týkajúcich sa pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene.

Kinetika alitretinoínu nebola skúmaná u pacientov mladších ako 18 rokov.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Akútna toxicita

Tak ako pri iných retinoidoch, aj pri alitretinoíne bola akútna toxicita u myší a potkanov nízka. Po intraperitoneálnom podaní bola LD₅₀ > 4 000 mg/kg po 24 hodinách a 1 400 mg/kg po 10 dňoch. Približná LD₅₀ po perorálnom podaní u potkanov bola 3 000 mg/kg.

Chronická toxicita

Alitretinoín sa skúšal v dlhodobých štúdiách počas 9 mesiacov u psov a 6 mesiacov u potkanov. Znamky toxicity záviseli od dávky a vyskytovali sa pri expozíciách podobným terapeutickou expozíciou u ľudí hodnotenej podľa AUC. Účinky boli charakteristické pre retinoidy (zhodné s hypervitaminózou A) a obvykle boli spontánne reverzibilné.

Teratogenita

Podobne ako iné retinoidy, aj alitretinoín vykazoval teratogenitu *in vitro* aj *in vivo*. Vzhľadom na teratogénny potenciál alitretinoínu musia ženy vo fertilnom veku počas liečby alitretinoínom a jeden mesiac po liečbe prísne dodržiavať opatrenia brániace otehotneniu (pozri časť 4.3, časť 4.4 a časť 4.6).

Fertilita

Alitretinoín bol skúšaný v štúdiách fertility a včasného embryonálneho vývoja u potkanov. Pri najvyšších skúšaných dávkach, pri ktorých sa dosahovali plazmatické koncentrácie podobné tým, ktoré sa pozorovali u ľudí, neboli zistené žiadne účinky na samčie alebo samičie reprodukčné parametre.

Tak ako pri ostatných retinoidoch sa v experimentoch na zvieratách zistili reverzibilné vplyvy na samčie reprodukčné orgány v podobe porušenej spermatogenézy a pridružených degeneratívnych lézií semenníkov. Bezpečnostné rozpätie u psov v zmysle toxicity, pri ktorej nie sú pozorované žiadne nežiaduce účinky na samčie reprodukčné orgány, bolo 1 - 6 pri 30 mg dávke určenej pre ľudí.

Mutagenita

Alitretinoín v *in vitro* ani *in vivo* testoch nevykazoval mutagenitu.

Karcinogenita

Alitretinoín sa hodnotil v 2-ročných štúdiách karcinogenity u potkanov a myší. Od dávky závislá toxicita špecifická pre retinoidy sa pozorovala pri vyšších dávkach, ale karcinogénny potenciál sa nezaznamenal.

Fototoxicita

Zistilo sa, že alitretinoín je fototoxický *in vitro* a *in vivo*.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Obsah kapsuly:

čistený sójový olej
čiastočne hydrogenovaný sójový olej
stredne nasýtené triacylglyceroly

žltý vosk
tokoferol alfa

Obal kapsuly:

Toctino 10 mg:
želatína
glycerol
tekutý sorbitol (nekryštalizujúci)
čistená voda
červený oxid železitý (E 172)
čierny oxid železitý (E 172)

Toctino 30 mg:
želatína
glycerol
tekutý sorbitol (nekryštalizujúci)
čistená voda
červený oxid železitý (E 172)
žltý oxid železitý (E 172)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 30 °C.
Uchovávajúte v pôvodnom obale. Blistre uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

PVC/PE/PVDC/ALU alebo COC (cykloolefín kopolymér)/ALU blistre.
Balenie obsahuje 30 mäkkých kapsúl.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

GlaxoSmithKline Slovakia s.r.o.
Galvaniho 7/A
821 04 Bratislava
Slovenská republika

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

Toctino 10 mg: 46/0139/10-S

Toctino 30 mg: 46/0140/10-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDLŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 19. marec 2010

Dátum posledného predĺženia registrácie: 19. december 2013

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

02/2018