

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	20100237
Разрешение №	11-9258 / 07.07.10
Одобрение №	/

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ТОКТИНО 30 mg капсули, меки
ТОСТИНО 30 mg capsules, soft

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка мека капсула съдържа 30 mg алитретиноин (*alitretinoin*).
Помощни вещества: този лекарствен продукт съдържа соево масло и сорбитол.

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Мека, червено-кафява капсула.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

ТОКТИНО е предназначен за употреба при възрастни с тежка хронична екзема на ръцете, която не се поддава на лечение с мощни локални кортикостероиди

При пациентите с екзема, характеризираща се предимно с хиперкератозни промени, има по-голяма вероятност да се получи отговор на лечението, отколкото при пациентите с екзема, проявяваща се предимно като помфоликс (вж. точка 5.1).

4.2 Дозировка и начин на приложение

ТОКТИНО трябва да се предписва само от дерматолози или лекари с опит в използването на системни ретиноиди, които разбират напълно рисковете от терапията със системни ретиноиди, както и изискванията за наблюдение. Предписването на ТОКТИНО на жени с детероден потенциал трябва да се ограничава до 30 дни лечение като за продължаване на лечението се изисква нова рецепта. В идеалния случай, тестването за бременност, издаването на рецептата и отпускането на ТОКТИНО трябва да се проведе на същия ден. Отпускането на ТОКТИНО трябва да стане в рамките най-много на 7 дни от издаването на рецептата.

Препоръчваният диапазон на дозата за ТОКТИНО е 10 mg - 30 mg веднъж дневно.

Препоръчваната стартова доза за ТОКТИНО е 30 mg веднъж дневно. Намалване на дозата до 10 mg веднъж дневно може да се обмисли при пациенти с неприемливи нежелани реакции към по-високите дози. При проучвания, изследващи дневни дози от 10 mg и 30 mg, и двете дози водят до изчистване на екземата. Дозата от 30 mg предоставя по-бърз отговор и по-висока степен на отговор. Дневната доза от 10 mg се свързва с по-малко нежелани реакции (вж. точки 4.4 и 5.1).

Курсът на лечение с ТОКТИНО може да се приложи за 12 до 24 седмици в зависимост от отговора. Прекратяване на терапията трябва да се обмисли при пациенти, който все още са с тежко заболяване след първоначалните 12 седмици от лечението. В случай на повторна поява на заболяването, следващи курсове на лечение с ТОКТИНО може да са от полза за пациентите.

Капсулите трябва да се приемат с храна веднъж дневно.

ТОКТИНО не трябва да се предписва, ако екземата на пациентите може да се контролира адекватно със стандартни мерки, в това число предпазване на кожата, избягване на алергени и дразнещи вещества и лечение с мощни локални кортикостероиди.

Деца

Не се препоръчва употребата на ТОКТИНО при деца под 18 години.

4.3 Противопоказания

Бременността е абсолютно противопоказание за лечение с ТОКТИНО (вж. точка 4.6).

ТОКТИНО е противопоказан при жени с детороден потенциал, освен ако всичките условия на Програмата за предпазване от бременност не са изпълнени (вж. точка 4.4).

ТОКТИНО съдържа соево масло. Пациенти, които са алергични към фъстъци, соя или са с рядка наследствена непоносимост към фруктоза, не трябва да приемат това лекарство.

ТОКТИНО е противопоказан при кърмачки.

ТОКТИНО също така е противопоказан при:

- чернодробна недостатъчност
- тежка бъбречна недостатъчност
- неконтролирана хиперхолестеролемия
- неконтролирана хипертриглицеридемия
- неконтролиран хипотиреоидизъм
- хипервитаминоза А
- свръхчувствителност или към алитретиноин, други ретиноиди, или към някое от помощните вещества, особено в случай на алергии към фъстъци или соя.
- едновременно лечение с тетрациклини (вж. точка 4.5)

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Програма за предпазване от бременност

Този лекарствен продукт е **ТЕРАТОГЕНЕН**.

ТОКТИНО е противопоказан при жени с детороден потенциал, освен ако всичките условия на Програмата за предпазване от бременност не са спазени:

- Пациентката разбира тератогенния риск.
- Пациентката разбира необходимостта от стриктно ежемесечно проследяване.
- Пациентката разбира и приема необходимостта от ефективна контрацепция без прекъсване 1 месец преди започване на лечението, по време на лечението и 1 месец след края на лечението. Трябва да се използват поне една, а за предпочитане две допълнителни форми на контрацепция, включително бариерен метод.
- Дори ако има аменорея, пациентката трябва да следва всички съвети за ефективна контрацепция.
- Пациентката трябва да може да спазва ефективни контрацептивни мерки.
- Пациентката е информирана и разбира потенциалните последици от бременност и нуждата от навременна консултация, ако има риск от бременност.
- Пациентката разбира нуждата и приема да бъде извършено тестване за бременност преди, по време и 5 седмици след края на лечението.
- Пациентката е потвърдила, че разбира рисковете и необходимите предпазни мерки, свързани с употребата на ТОКТИНО.

Тези условия се отнасят и за жени, които не са полово активни понастоящем, освен ако предписващият лекар не смята, че има основателни причини, сочещи, че няма риск от бременност.

Предписващият лекар трябва да се увери, че:

- Пациентката спазва условията за предпазване от забременяване, както е посочено по-горе, включително потвърждение, че ги разбира достатъчно добре.
- Пациентката е потвърдила споменатите по-горе условия.
- Пациентката е използвала най-малко един, а за предпочитане два метода на ефективна контрацепция, включително бариерен метод, в продължение най-малко на 1 месец преди започване на лечението и е продължила да използва ефективна контрацепция през целия период на лечението и най-малко за 1 месец след спиране на лечението.
- Получени са отрицателни резултати от тестове за бременност преди, по време и 5 седмици след края на лечението. Датите и резултатите от тестовете за бременност трябва да се документират.

Контрацепция

На пациентите от женски пол трябва да се предостави изчерпателна информация за предпазване от бременност и да се насочат за съвет относно контрацепция, ако не използват ефективна такава.

Като минимално изискване, пациентките с потенциален риск от забременяване трябва да използват поне един ефективен метод на контрацепция. За предпочитане е пациентката да използва две допълнителни форми на контрацепция, в това число бариерен метод. Контрацепцията трябва да се продължи поне за 1 месец след спиране на лечението с ТОКТИНО, дори при пациентки с аменорея.

Тестове за бременност

Препоръчва се, съобразно с местната практика, извършването на тестове за бременност, наблюдавани от медицински специалист, с минимална чувствителност 25 mIU/ml през първите 3 дни на менструалния цикъл, както следва:

Един месец преди започване на лечението

За да се изключи възможността от бременност преди започване на контрацепцията, се препоръчва извършването на тест за бременност, наблюдаван от медицински специалист, като датата и резултатът от него трябва да се документират. При пациентки с нередовен менструален цикъл времето на извършване на теста за бременност трябва да отразява сексуалната активност на пациентката и трябва да се извърши около 3 седмици, след като пациентката е имала за последен път полови отношения без предпазни мерки. Предписващият лекар трябва да проведе обучение на пациентката относно контрацепцията.

При започване на лечението

Трябва да се направи контролиран от медицински специалист тест за бременност и по време на консултацията, когато ТОКТИНО се предписва или през 3-те дни преди посещението при предписващия лекар и трябва да се отложи, докато пациентката е използвала ефективна контрацепция за поне 1 месец. С този тест трябва да се гарантира, че пациентката не е бременна, когато започва лечението с ТОКТИНО.

Посещения за проследяване

Трябва да се планират посещения за проследяване на интервали от 28 дни. Необходимостта от многократни тестове за бременност, контролирани от медицински специалист всеки месец, трябва да се определи с оглед на половата активност на пациентката и скорошните данни за менструалния цикъл (абнормни менструални цикли, пропуснати периоди или аменорея). Където е посочено, проследяващи тестове за бременност трябва да се извършат в деня на посещението за предписване или през 3-те дни преди посещението при предписващия лекар.

Край на лечението

Пет седмици след спиране на лечението на жените трябва да се извърши последен тест за изключване на бременност.

Ограничения при предписване и отпускане

Предписването на алитретиноин на жени с детероден потенциал трябва да се ограничава до 30 дни лечение, като за продължаване на лечението се изисква нова рецепта.

В идеалния случай тестването за бременност, издаването на рецептата и отпускането на ТОКТИНО трябва да се проведе на същия ден. Отпускането на алитретиноин трябва да стане в рамките най-много на 7 дни от издаването на рецептата.

Пациенти от мъжки пол

Малки количества алитретиноин са откриват в спермата на здрави доброволци, получаващи 40 mg алитретиноин и няма данни за акумулиране на лекарството в спермата. Като се приеме пълно абсорбиране във влагалището на тези количества, ефектът върху ендогенните плазмени нива на партньорката на пациента ще е пренебрежим и следователно не изглежда да представляват риск за фетуса, ако партньорката е бременна. Въз основа на неклинични находки, фертилността при мъжете може да бъде компрометирана от лечението с ТОКТИНО (вж. точка 5.3).

На пациентите от мъжки пол трябва да се напомни, че не трябва да споделят лекарството си с никого, особено с лица от женски пол.

Допълнителни предпазни мерки

На пациентите трябва да се дадат указания никога да не дават този лекарствен продукт на други лица и да връщат неизползваните капсули на фармацевта в края на лечението.

Пациентите не трябва да даряват кръв по време на лечението и за 1 месец след спиране на ТОКТИНО, поради потенциалния риск за фетуса на бременната жена, получател на преливането.

Материали за обучение

С оглед подпомагане на предписващите лекари, фармацевтите и пациентите при избягване на експозиция на фетуса на алитретиноин, притежателят на разрешението за употреба ще осигури материали за обучение в подкрепа на предпазните мерки относно тератогенността на ТОКТИНО, за предоставяне на съвети относно контрацепцията преди терапията да е започнала и за даване на указания относно необходимостта от тестове за бременност. Пълна информация за пациента относно тератогенния риск и строгите мерки за избягване на забременяване, както е указано в Програмата за предпазване от бременност, трябва да бъде предоставена от лекаря на всички пациенти както от мъжки, така и от женски пол.

Психиатрични нарушения

Депресия, агравирана депресия, безпокойство, агресивни наклонности, промени в настроението, психотични симптоми и много рядко суицидни идеи, опити за самоубийство и самоубийство са съобщавани при пациенти, лекувани със системни ретиноиди. Трябва да се обърне специално внимание при пациенти с анамнеза за депресия и пациентите на лечение с алитретиноин следователно трябва да се наблюдават за признаци на депресия и да се насочат за подходящо лечение, ако е необходимо. Прекратяването на алитретиноин обаче може да не е достатъчно за отзвучаване на симптомите и следователно може да е необходима допълнителна психиатрична или психологична оценка.

УВ светлина

Ефектите на УВ светлина се усилват от терапията с ретиноид, поради което пациентите трябва да избягват прекомерна експозиция на слънчева светлина и неконтролирана употреба на ултравиолетови лампи. Когато е необходимо, трябва да се използва слънцезащитен продукт с висок фактор на защита – най-малко SPF 15.

На пациентите, които получат сухота на кожата и устните, трябва да се даде съвет да използват овлажняваща маз или крем и балсам за устни.

Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан

Лечението с други системни ретиноиди се свързва с костни промени, включително преждевременно епифизеално затваряне, хиперостоза и калцификация на сухожилия и лигаменти.

Миалгия, артралгия и повишени стойности на серумната креатинин фосфокиназа са наблюдавани при пациенти, лекувани с алитретиноин.

Нарушения на очите

Лечението с алитретиноин се свързва със сухота в очите. Симптомите обикновено отзвучават след прекратяване на лечението. Сухотата в очите може да се облекчи от прилагане на маз за очи или сълзозаместващо лечение. Може да се получи непоносимост към контактни лещи, което да наложи пациентът да използва очила по време на лечението.

Лечението със системни ретиноиди се свързва с помътняване на роговицата и кератит. Намалено нощно зрение се наблюдава при пациенти, лекувани с алитретиноин. Симптомите обикновено отзвучават след прекратяване на лечението.

Пациентите, получили зрителни нарушения, трябва да се насочат към офталмолог. Може да не е необходимо прекратяването на алитретиноин.

Доброкачествена интракраниална хипертония

Лечението със системни ретиноиди, включително алитретиноин, се свързва с получаване на доброкачествена интракраниална хипертония, като в някои случаи тя включва едновременната употреба на тетрациклини (вж. точка 4.3 и точка 4.5). Признаците и симптомите на доброкачествена интракраниална хипертония включват главоболие, гадене и повръщане, зрителни нарушения и папилоедем. Пациентите, които получат признаци и симптоми на доброкачествена интракраниална хипертония трябва незабавно да прекратят употребата на алитретиноин.

Липиден метаболизъм

Алитретиноин се свързва с повишени нива на плазмения холестерол и триглицеридите. Серумния холестерол и триглицеридите (стойностите на гладно) трябва да се проследяват.

Алитретиноин трябва да се спре, ако хипертриглицеридемията не може да се контролира на допустими нива или се получат симптоми на панкреатит (вж. точка 4.8). Нива на триглицеридите над 800mg/dl (9mmol/l) понякога се свързват с остър панкреатит, който може да е фатален.

Функция на тиреоидната жлеза

Промените в тестовете за функцията на тиреоидната жлеза се наблюдават при пациенти, получаващи алитретиноин, най-често отбелязвани като обратимо понижаване на нивата на тиреоидния стимулиращ хормон (TSH) и нивата на T4 [свободния тироксин].

Хепатобилиарни нарушения

Лечението с други системни ретиноиди се свързва с преходни и обратими повишения на чернодробните трансминази. В случай на персистиращо, клинично релевантно повишаване на нивата на трансминазите, трябва да се обмисли намаляване на дозата или прекратяване на лечението.

Стомашно-чревни нарушения

Системните ретиноиди се свързват с възпалителна болест на червата (включително регионален илеит) при пациенти без анамнеза за чревни нарушения. Ако се наблюдава тежка диария, трябва да се има предвид възпалителна болест на червата и алитретиноин трябва да се спре незабавно.

Алергични реакции

Анафилактични реакции се съобщават рядко при системни ретиноиди, в някои случаи след предходна локална експозиция на ретиноиди. Алергичните кожни реакции не се съобщават често. Съобщават се тежки случаи на алергичен васкулит, често с пурпура (кръвонасядания и червени петна) на крайниците и екстракутанно засягане. Тежките алергични реакции изискват прекъсване на лечението и внимателно наблюдение.

Пациенти с висок риск

При пациенти с диабет, затлъстяване, сърдечно-съдови рискови фактори или нарушения на липидния метаболизъм, подложени на лечение с алитретиноин, може да са необходими по-чести проверки на серумните нива на липидите. Препоръчва се тези пациенти да започнат с 10mg веднъж дневно и да се извърши титриране до максималната доза от 30mg, ако е необходимо.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Фармакокинетични взаимодействия

Алитретиноин се метаболизира от цитохром P450 3A4 (CYP3A4).

Пациентите трябва да се предупредят предварително да не прилагат самолечение с билката жълт кантарион, защото се предполага възможно взаимодействие с хормонални контрацептивни средства на базата на доклади за Кървене при започване на перорални хормонални контрацептивни средства малко след началото на приема на жълт кантарион. Съобщават се случаи на бременност от потребители на комбинирани контрацептивни средства, които също са използвали и някаква форма на жълт кантарион.

Едновременното прилагане с CYP3A4 инхибитори като кетоконазол, повишава плазменото ниво на алитретиноин и може да се наложи намаляване на дозата. Ефектът на други инхибитори на CYP3A4 не е проучен. Алитретиноин не повлиява фармакокинетиката на кетоконазол.

Наблюдава се намаление с 16% на плазмените нива на симвастин при едновременно прилагане с алитретиноин. Ефектите върху други подобни лекарствени продукти не са проучени. Симвастин не повлиява фармакокинетиката на алитретиноин.

Не се наблюдават фармакокинетични взаимодействия при едновременно прилагане на алитретиноин с циклоспорин или пероралното контрацептивно средство етинил естрадиол и норгестимат.

Фармакодинамични взаимодействия

Пациентите не трябва да приемат витамин А или други ретиноиди като едновременно лечение, поради риска от хипервитаминоза А.

Съобщават се случаи на доброкачествена интракраниална хипертония (pseudotumor cerebri) при едновременна употреба на ретиноиди и тетрациклини. Следователно едновременното лечение с тетрациклини трябва да се избягва (вж. точка 4.3 и точка 4.4).

4.6 Бременност и кърмене

Бременността е абсолютно противопоказание за лечение с ТОКТИНО (вж. точка 4.3). Ако се наблюдава бременност, въпреки предпазните мерки за избягване на бременност по време на лечението с ТОКТИНО или през месеца след прекратяване на лечението, има риск от много тежки и сериозни малформации на фетуса.

Алитретиноин е ретиноид и следователно е със силно тератогенно действие. Феталните малформации, свързани с експозиция на ретиноиди, включват аномалии на централната нервна система (хидроцефалия, церебрални малформации/аномалии, микроцефалия), лицева дисморфия, цепка на небцето (вълча уста), малформации на външното ухо (липса на външно ухо или липсващи външни слухови канали), аномалии на окото (микрофталмия), сърдечно-съдови аномалии (малформации на изходящите съдове, като тетралогия на Fallot, транспозиция на големи съдове, септални дефекти), аномалии на тимусната жлеза и аномалии на паратиреоидната жлеза. Освен това има и повишена честота на спонтанните аборти.

Ако жена, лекувана с ТОКТИНО забременее, лечението трябва да се спре и пациентката трябва да се насочи към лекар със специализация или опит в тератологията за преценка и съвет.

Кърмене

Алитретиноин е силно липофилен и следователно преминаването му в кърмата е много вероятно. Поради потенциалния риск за детето, изложено на влиянието му, алитретиноин е противопоказан при кърмачки.

Фертилност

Малки количества алитретиноин са откриват в спермата на здрави доброволци, получаващи 40 mg алитретиноин, но няма данни за акумулиране на лекарството в спермата. Като се приеме пълно абсорбиране във влагалището на тези количества, ефектът върху ендогенните плазмени нива на партньорката на пациента ще е пренебрежим и следователно не изглежда да представляват риск за фетуса, ако партньорката е бременна. Въз основа на неклинични находки фертилността при мъжете може да бъде компрометирана от лечението с ТОКТИНО (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

При пациенти, лекувани с алитретиноин и други ретиноиди, се наблюдава намалено нощно зрение. Пациентите трябва да се информират за потенциалния проблем и да се предупредят да внимават при шофиране и работа с машини.

4.9 Нежелани лекарствени реакции

Най-честите нежелани лекарствени реакции (НЛР), наблюдавани при лечение с алитретиноин, са главоболие (30mg: 21%; 10mg: 11%), зачервяване на лицето (30mg: 5,9%; 10mg: 1,6%), и лабораторни промени, състоящи се в повишени нива на триглицеридите (30mg: 35,4%; 10mg: 17,0%), повишен холестерол (30mg: 27,8%; 10mg 16,7%), понижени нива на тиреоидния стимулиращ хормон (TSH, 30mg: 8,4%; 10mg: 6,0%) и понижени нива на свободния T4 (30mg: 10,5%; 10mg: 2,9%). Тези обратими НЛР са дозозависими и следователно могат да се облекчат чрез намаляване на дозата.

	Много чести ($\geq 1/10$)	Чести ($\geq 1/100 < 1/10$)	Нечести ($\geq 1/1\ 000, < 1/100$)	Редки ($\geq 1/10\ 000 < 1/1\ 000$)
Нарушения на кръвта и лимфната система		Анемия, повишен желязо-свързващ капацитет, понижаване на моноцитите; повишаване на тромбоцитите		
Нарушения на ендокринната система		Понижен TSH, понижен свободен T4		
Нарушения на нервната система	Главоболие			Доброкачествена интракраниална хипертония
Нарушения на очите		Конюнктивит, сухота в очите, дразнене на очите	Замъглено зрение, катаракта	
Съдови нарушения		Зачервяване на лицето		Васкулит
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения			Елитаксис	
Хепатобилиарни и нарушения		Повишена трансаминаза ¹⁾		
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		Суха кожа, сухи устни, хейлит, екзема ¹⁾ , дерматит ¹⁾ , еритема, алопеция	Пруритус, обрив, ексфолиация на кожата, дискоидна екзема	
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан		Артралгия ¹⁾ , миалгия ¹⁾	ексостоза, (хиперостоза), анкилозен спондилит	
Изследвания	Хипертриглицеридемия, понижаване на високоплътните липопротеини, хиперхолестеролемия	Повишаване на кръвната креатинин фосфокиназа		

¹⁾ Честотата на нежеланите събития не е по-висока от наблюдаваната в съответстващата плацебо група.

Психиатричните ефекти, по-точно депресия и промени в настроението и суицидни идеации, се свързват с ретиноидите. При клинични проучвания, в които пациентите с анамнеза или с активни психиатрични нарушения са изключвани, пациентите се мониторират за депресия с използване на резултата от CES-D (Center for Epidemiological Studies-Depression (Център за епидемиологични проучвания). Лечението с алитретиноин не се свързва с промени в резултата от CES-D.

Следните нежелани събития не са наблюдавани при клинични проучвания с алитретиноин, но са наблюдавани с други ретиноиди: Възпалителна болест на червата, захарен диабет, далтонизъм (нарушение на цветното зрение) и непоносимост към контактни леци (вж. точка 4.4).

Промените в костното минерализиране и екстра-костните калцификации се свързват със системно ретиноидно лечение. При клинични проучвания с алитретиноин дегенеративните промени на

гръбнака и калцификации на лигаментите са чести находки при пациенти с хронична екзема на ръцете преди лечение (изходно ниво) с лека прогресия при малък брой пациенти по време на лечението. Тези наблюдения са консистентни с възрастово-зависими дегенеративни промени. Оценките на костната плътност (DXA) не показват дозозависим ефект върху костната минерализация.

4.9 Предозиране

Алитретиноин е производно на витамин А вещество. Алитретиноин е прилаган при онкологични клинични проучвания в дози по-високи от 10-кратните терапевтични дози, използвани за хронична екзема на ръцете. Наблюдаваните нежелани реакции са консистентни с ретиноидната токсичност и включват тежко главоболие, диария, зачервяване по лицето, хипертриглицеридемия. Тези реакции са обратими.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Други дерматологични средства, АТС код: D11AX19

Механизъм на действие

Фармакологичното действие на ретиноидите може да се обясни с техните ефекти върху клетъчната пролиферация, клетъчната диференциация, апоптозата, кератинизация, секреция на себум и имуномодулацията. За разлика от други ретиноиди, които са специфични агонисти на рецепторите RAR или RXR, алитретиноин се свързва с членове на двете групи рецептори. Механизмът на действие на алитретиноин при хронична екзема на ръцете е неизвестен. Алитретиноин показва имуномодулиращи и противовъзпалителни ефекти, които са релевантни за кожното възпаление. CXCR3 лигандите и CCL20 хемокините, експресирани при екзематозни кожни лезии, се потискат от алитретиноин в цитокин-стимулираните кератиноцити и кожните ендотелни клетки. Освен това алитретиноин потиска експанзията на цитокин-активирани левкоцитни подгрупи и антиген-представящите клетки.

Наблюдавано е, че при хора алитретиноин оказва само минимално въздействие върху секрецията на себум.

Клинична ефикасност

Безопасността и ефикасността на ТОКТИНО при пациенти с тежка хронична екзема на ръцете (ХЕР), не поддаваща се на лечение с локални кортикостероиди, е установена в две рандомизирани, двойно-слепи, плацебо-контролирани, фаза 3 проучвания.

Първичната крайна точка при тези проучвания е частта от пациентите, които в края на лечението постигнат резултати от Общата оценка на лекаря (ООЛ) изчистени или почти изчистени ръце. Продължителността на лечението е 12 до 24 седмици.

Проучването BACH (Benefit of Alitretinoin in Chronic Hand Dermatitis Study) включва 1 032 пациента с тежка ХЕР, при които няма отговор или има преходен отговор (първоначално подобрение и влошаване на заболяването, независимо от продължилото лечение) на мощни локални кортикостероиди или пациенти с непоносимост към мощни локални кортикостероиди. Включени са всички фенотипове на ХЕР: хиперкератоза (87%), помфоликс (27%) и дерматит на края на пръстите (43%) и други (15%). Всъщност при всички пациенти има признаци на кожно възпаление, състоящо се от еритем и/или везикули. Лечението с алитретиноин води до значително по-голяма част от пациентите с изчистени/почти изчистени ръце в сравнение с плацебо. Отговорът е дозозависим (вж.

Таблица 2). Степента на клиничен отговор за различните подтипове ХЕР също е дозозависима, с изключение на пациентите с помфоликс (вж. Таблица 3).

Таблица 2: Първичен параметър за ефикасност - Резултати

Първична крайна точка Популация намерение за лечение	Алитретиноин		Плацебо N=205
	10 mg N=418	30 mg N=409	
ООЛ в края на проучването			
Обща степен на отговор	115 (27,5%)	195 (47,7%)	34 (16,6%)
Изчистени	39 (9,3%)	90 (22,0%)	6 (2,9%)
Почти изчистени	76 (18,2%)	105 (25,7%)	28 (13,7%)
Сравнение с плацебо	P=0,004	P=<0,001	

Таблица 3: Степен на отговор по подтип на ХЕР

Подтип на ХЕР (% от популацията намерение за лечение)	Хиперкератозна (64%)	Хиперкератозна/Помфоликс (22%)	Помфоликс (5%)
Степен на отговор (ООЛ)	30mg: 54% 10mg: 30% Плацебо: 12%	30mg: 33% 10mg: 23% Плацебо: 12%	30mg: 33% 10mg: 22% Плацебо: 30%

Вторичните крайни точки включват частта от пациентите, постигнали поне леко заболяване, време до постигане на изчистени до почти изчистени ръце, намаляване на общия резултат за симптоми на лезии, общата оценка на пациента (ООП) за тежестта на заболяването, намаляване на тежестта на заболяването (вж. Таблица 4). Пациентите с изчистени/почти изчистени ръце в края на лечението са проследени за 24 седмици. През този период не е разрешено активно медикаментозно лечение за ХЕР. Повторната поява се дефинира като 75% от първоначалния общ резултат за симптоми на лезии.

Таблица 4: Вторични параметри на ефикасност - Резултати

Променлива на ефикасността Популация намерение за лечение	Алитретиноин		Плацебо N=205
	10 mg N=418	30 mg N=409	
Степен на частичен отговор (изчистени, почти изчистени или леко заболяване)	207 (49,5%)	254 (62,1%)	74 (36,1%)
ООП (изчистени или почти изчистени)	101 (24,2%)	163 (39,9%)	31 (15,1%)
mTLSS (средна % промяна от изходното ниво)	-50,79 (n=411)	-60,80 (n=408)	-37,30 (n=204)
Степен на заболяването (средна % промяна от изходното ниво)	-40,01 (n=402)	-54,15 (n=391)	-31,93 (n=197)

Броят на пациенти с отговор без наблюдаван релапс в края на 24-седмичния период на проследяване е даден в Таблица 5. В този анализ по-голямата част от отговорилите пациенти, приемали 10mg и 30mg алитретиноин, не получават релапс в края на периода за проследяване.

Таблица 5: Степен повторна поява* в края на периода за проследяване

	Алитретиноин		Плацебо N=205
	10 mg N=418	30 mg N=409	
Отговорили пациенти	115 (100%)	195 (100%)	34 (100%)
Без повторна поява	81 (70,4%)	122 (62,6%)	19 (55,9%)

* Отговаря на последно наблюдение пренесено напред (LOCF)

Проследяващо проучване (второто фаза 3 проучване) изследва ефикасността и безопасността на втори курс на лечение както при пациенти, при които преди това е имало отговор (коhorta А), така и пациенти, при които не е имало отговор (коhorta Б). Пациентите от коhorta А, при които в предходното проучване е имало отговор, но са имали повторна поява на заболяването, са рандомизирани на същата доза, която са получавали при първоначалното им лечение (10 или 30mg) или на плацебо в съотношение 2:1. 80% от пациентите с повторна поява, които отново получават дозата от 30 mg постигат изчистени/почти изчистени ръце срещу 8% от съответстващата плацебо група ($p < 0,001$). 48% от пациентите с повторна поява на заболяването, които отново получават дозата от 10 mg постигат изчистени/почти изчистени ръцете срещу 10% от съответстващата плацебо група ($p = 0,1$). Пациентите с отговор на лечението с плацебо при предишното проучване също получават плацебо в това проучване за проследяване. Голям брой от тези пациенти отново получават отговор на лечението с плацебо (69,2%).

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Абсорбцията на алитретиноин от стомашно-чревния тракт е променлива и е пропорционална на дозата в диапазона от 10-30 mg. Абсолютната бионаличност на алитретиноин не е установена. Когато алитретиноин се приема с храна, системната експозиция се усилва 4-кратно и променливостта на експозицията намалява. Следователно, алитретиноин трябва да се приема с храна.

Разпределение

Алитретиноин има висока степен на свързване с плазмените протеини. Обемът на разпределение на алитретиноин при хора не е установен, но в проучвания при животни обемът на разпределение е по-голям от екстрацелуларния обем.

Метаболизъм

Алитретиноин се метаболизира чрез оксидация в черния дроб с CYP3A изоензими до 4-охо-алитретиноин. И двете вещества преминават изомеризация до all-trans ретинолова киселина и 4-охо-all-trans ретинолова киселина. След перорално приложение приносът на метаболитите в плазмата към системната експозиция на алитретиноин е около 35% до 80% за 4-охо-алитретиноин. Основният метаболит, 4-охо-алитретиноин, се глюконира допълнително и се отделя с урината. Алитретиноин се разгражда подобно на витамин А чрез последователно разцепване на веригата от страната на въглерода.

По време на 12- до 24-седмичния терапевтичен период с доза от 10 или 30 mg експозицията на алитретиноин остава стабилна.

Елиминиране

Алитретиноин е ендогенен ретиноид. Концентрациите на алитретиноин се връщат в нормалния диапазон от 1 до 3 дни след прекратяване на лечението.

Екскрецията на радиомаркиран алитретиноин е пълна като около 94% от дозата се открива. Радиомаркирания материал се елиминира главно в урината и малка част (около 30%) във фекалиите. Екскретирано вещество с най-голямо количество е глюкуронид от 4-охо-алитретиноин, достигащ до 6,5% от дозата в урината.

Елиминационният полуживот на непроменения алитретиноин варира между 2 до 10 часа. Алитретиноин и неговия 4-охо-метаболит не се акумулират.

Фармакокинетика при специални популации

Във фармакокинетично проучване при пациенти полът, теглото и възрастта не повлияват фармакокинетиката на алитретиноин.

Фармакокинетиката на алитретиноин при пациенти с ХЕР е подобна на тази при здрави доброволци. Кинетиката на алитретиноин не е проучена при пациенти с чернодробна или тежка бъбречна недостатъчност или при пациенти под 18 години (вж. точка 4.3).

5.3 Предклинични данни за безопасност

Остра токсичност

Както и при другите ретиноиди, острата токсичност на алитретиноин при мишки и плъхове е ниска. LD₅₀ след интраперитонеално приложение е >4 000 mg/kg след 24 часа и 1 400 mg/kg след 10 дни. Приблизителната LD₅₀ след перорално приложение при плъхове е 3 000 mg/kg.

Хронична токсичност

Алитретиноин е изследван при дългосрочни проучвания до 9 месеца при кучета и 6 месеца при плъхове. Признаците на токсичност са дозозависими и се наблюдават при експозиции подобни на терапевтичните експозиции при хора, базирани на AUC. Ефектите са типични за ретиноидите (консистентни с хипервитаминоза А) и по-принцип са спонтанно обратими.

Тератогенност

Както и другите ретиноиди, е доказано, че алитретиноин е тератогенен *in vitro* и *in vivo*. Поради тератогенния ефект на алитретиноин, жени с детероден потенциал трябва да спазват стриктни мерки за предпазване от забременяване по време на лечение и 1 месец след лечението с алитретиноин (вж. точка 4.3, точка 4.4 и точка 4.6).

Фертилност

Алитретиноин е изследван в проучване за фертилността и ранното ембрионално развитие при плъхове. Не са наблюдавани ефекти върху параметрите на мъжката и женската репродуктивност при най-високите тествани дози. Системната експозиция при това проучване обаче не достига наблюдаваното при пациентите ниво.

Както и при другите ретиноиди, се наблюдават обратими ефекти върху мъжките репродуктивни органи при опити при животни под формата на нарушена сперматогенеза и свързаните дегенеративни тестикуларни лезии. Границата на безопасност при кучета по отношение на нивото на токсичност без ефект върху мъжките репродуктивни органи е 1-6 за дозата при хора от 30 mg.

Мутагенност

Доказано е при *in vitro* или *in vivo* тестове, че алитретиноин няма мутагенен ефект.

Карциногенност

Алитретиноин е тестван при 2-годишни проучвания за карциногенност при плъхове и мишки. Свързаната с дозата и специфичната за ретиноидите токсичност се наблюдава при по-високи дози, но не се забелязва карциногенен потенциал.

Фототоксичност

Установено е, че алитретиноин е фототоксичен *in vitro* и *in vivo*.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Съдържимо на капсулата:

•
•
Соево масло, рафинирано
Соево масло, частично хидрогенирано
Триглицериди, средноверижни
Пчелен восък, жълт
α-Токоферол рацемат

Обвивка на капсулата:

Желатин
Глицерол
Сорбитол, течен (некристализиращ)
Пречистена вода
Железен оксид (Е 172)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

3 години.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в оригиналната опаковка. Съхранявайте блистера в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

6.6 Данни за опаковката

PVC/PE/PVDC/Алуминиеви или СОС (циклоолефин кополимер)/Алуминиеви блистери. Опаковки от 30 капсули

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Basilea Medical, Ltd
14/16 Frederick Sanger Road
The Surrey Research Park, Guildford, Surrey GU2 7YD
Великобритания

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА