

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

CEHADO 10 mg καψάκια μαλακά

CEHADO 30 mg καψάκια μαλακά

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε καψάκιο μαλακό περιέχει 10 mg alitretinoin.

Κάθε καψάκιο μαλακό περιέχει 30 mg alitretinoin.

Το παρόν φαρμακευτικό προϊόν περιέχει τα έκδοχα έλαιο φασολιών σόγιας και σορβιτόλη.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Καψάκιο, μαλακό, καφέ καψάκιο

Καψάκιο, μαλακό, καφεκόκκινο καψάκιο

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το CEHADO ενδείκνυται για χρήση σε ενήλικες που έχουν βαρύ χρόνιο έκζεμα χειρών που δεν ανταποκρίνεται σε θεραπεία με ισχυρά τοπικά κορτικοστεροειδή.

Οι ασθενείς στους οποίους το έκζεμα έχει κυρίως χαρακτηριστικά υπερκεράτωσης είναι πιθανότερο να ανταποκριθούν στη θεραπεία από εκείνους στους οποίους το έκζεμα εμφανίζεται κυρίως ως πομφόλυγας (βλ. παράγραφο 5.1).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Το CEHADO θα πρέπει να συνταγογραφείται μόνο από δερματολόγους ή ιατρούς με εμπειρία στη χρήση συστηματικών ρετινοειδών που έχουν πλήρη κατανόηση των κινδύνων της συστηματικής θεραπείας με ρετινοειδή και των απαιτήσεων παρακολούθησης. Οι συνταγές CEHADO για γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας θα πρέπει να περιοριστούν σε 30 ημέρες θεραπείας και η συνέχιση της θεραπείας απαιτεί νέα συνταγή. Ιδανικά, το τεστ κύησης, η έκδοση συνταγής και η διανομή CEHADO θα πρέπει να πραγματοποιούνται την ίδια ημέρα. Η διανομή CEHADO θα πρέπει να γίνει εντός 7 ημερών το πολύ από τη συνταγογράφηση.

Το συνιστώμενο εύρος δόσης για το CEHADO είναι 10mg-30mg άπαξ ημερησίως.

Η συνιστώμενη δόση έναρξης για το Cehado είναι 30 mg άπαξ ημερησίως. Σε ασθενείς με μη αποδεκτές ανεπιθύμητες αντιδράσεις σε υψηλότερη δόση μπορεί να ληφθεί υπόψη μια μείωση της δόσης σε 10 mg άπαξ ημερησίως. Σε μελέτες διερεύνησης των ημερήσιων δόσεων 10mg και 30mg, αμφοτέρως οι δόσεις οδήγησαν σε θεραπεία της νόσου. Η δόση των 30mg παρείχε πιο γρήγορη απόκριση και υψηλότερο ποσοστό απόκρισης. Η ημερήσια δόση των 10mg σχετίστηκε με λιγότερες ανεπιθύμητες ενέργειες (δείτε το τμήμα 4.4 και το τμήμα 5.1).

Ένα θεραπευτικό σχήμα του CEHADO μπορεί να δοθεί για 12 έως 24 εβδομάδες ανάλογα με την απόκριση. Θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη το ενδεχόμενο διακοπής της θεραπείας για ασθενείς που εξακολουθούν να έχουν βαριά νόσο μετά τις πρώτες 12 εβδομάδες θεραπείας. Στην περίπτωση υποτροπής, οι ασθενείς μπορεί να ωφεληθούν από περαιτέρω θεραπευτικά σχήματα CEHADO.

Τα καψάκια θα πρέπει να λαμβάνονται με ένα γεύμα άπαξ ημερησίως.

Το CEHADO δεν θα πρέπει να συνταγογραφείται αν το έκζεμα του ασθενούς μπορεί να ελεγχθεί επαρκώς με συνήθη μέτρα, όπως προστασία δέρματος, αποφυγή αλλεργιογόνων και ερεθιστικών παραγόντων και αγωγή με ισχυρά τοπικά κορτικοστεροειδή.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Το CEHADO δεν συνιστάται για χρήση σε ασθενείς κάτω των 18 ετών.

4.3 Αντενδείξεις

Η κύηση αποτελεί απόλυτη αντένδειξη στη θεραπεία με CEHADO (βλ. παράγραφο 4.6).

Το CEHADO αντενδείκνυται σε γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία εκτός αν πληρούνται όλες οι συνθήκες του Προγράμματος Πρόληψης Εγκυμοσύνης (βλ. παράγραφο 4.4. “Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση”).

Το CEHADO περιέχει σογιέλαιο και σορβιτόλη. Ασθενείς που είναι αλλεργικοί σε φιστίκια και σόγια ή με σπάνια κληρονομική δυσανεξία στη φρουκτόζη δεν θα πρέπει να λαμβάνουν αυτό το φάρμακο.

Το CEHADO αντενδείκνυται σε μητέρες που θηλάζουν.

Το CEHADO αντενδείκνυται επίσης σε ασθενείς

- ³⁵₁₇ Με ηπατική ανεπάρκεια.
³⁵₁₇ Με βαριά νεφρική ανεπάρκεια.
³⁵₁₇ Με μη ελεγχόμενη υπερχοληστεριναιμία
³⁵₁₇ Με μη ελεγχόμενη υπερτριγλυκεριδαιμία.
³⁵₁₇ Με μη ελεγχόμενο υποθυρεοειδισμό.
³⁵₁₇ Με υπερβιταμίνωση Α.
³⁵₁₇ Με υπερευαίσθησία σε alitretinoin, σε άλλα ρετινοειδή ή σε κάποιο από τα έκδοχα, ιδιαιτέρως στην περίπτωση αλλεργιών σε φιστίκια ή σόγια.
³⁵₁₇ Με λήψη συνοδού θεραπείας με τετρακυκλίνες (βλέπε παράγραφο 4.5).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Πρόγραμμα Πρόληψης Εγκυμοσύνης

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν είναι **ΤΕΡΑΤΟΓΟΝΟ**.

Το CEHADO αντενδείκνυται σε γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία εκτός αν πληρούνται όλες οι ακόλουθες συνθήκες του Προγράμματος Πρόληψης Εγκυμοσύνης:

- ³⁵₁₇ Η ασθενής κατανοεί τον κίνδυνο τερατογένεσης.
³⁵₁₇ Η ασθενής κατανοεί την ανάγκη για αυστηρή παρακολούθηση, σε μηνιαία βάση.
³⁵₁₇ Η ασθενής κατανοεί και αποδέχεται την ανάγκη για αποτελεσματική αντισύλληψη, χωρίς διακοπή, από 1 μήνα πριν την έναρξη θεραπείας, καθόλη τη διάρκεια της θεραπείας και έως 1 μήνα μετά το τέλος της θεραπείας. Θα πρέπει να χρησιμοποιούνται τουλάχιστον μία και κατά προτίμηση δύο συμπληρωματικές μορφές αντισύλληψης συμπεριλαμβανομένης μιας μεθόδου φραγμού.
³⁵₁₇ Ακόμα και αν είναι αμνηρορρική θα πρέπει να ακολουθεί όλες τις συστάσεις για αποτελεσματική αντισύλληψη.
³⁵₁₇ Θα πρέπει να είναι σε θέση να συμμορφώνεται με αποτελεσματικά μέτρα αντισύλληψης.
³⁵₁₇ Είναι πληροφορημένη και κατανοεί τις δυνητικές συνέπειες μιας εγκυμοσύνης και την ανάγκη να συμβουλευτεί γρήγορα το γιατρό αν υπάρχει κίνδυνος εγκυμοσύνης.
³⁵₁₇ Κατανοεί την ανάγκη και δέχεται να υποβάλλεται σε τεστ κύησης πριν, κατά τη διάρκεια και 5 εβδομάδες μετά το τέλος της θεραπείας.
³⁵₁₇ Η ασθενής αναγνωρίζει ότι έχει κατανοήσει τους κινδύνους και τις απαραίτητες προφυλάξεις που σχετίζονται με τη χρήση CEHADO.

Αυτές οι συνθήκες αφορούν επίσης γυναίκες που δεν είναι τρεχόντως σεξουαλικά ενεργές, εκτός αν ο συνταγογράφων γιατρός θεωρεί ότι υπάρχουν αναμφισβήτητοι λόγοι που υποδεικνύουν ότι δεν υπάρχει κίνδυνος εγκυμοσύνης.

Ο συνταγογράφων γιατρός πρέπει να διασφαλίσει ότι:

- ³⁵₁₇ Η ασθενής συμμορφώνεται με τις συνθήκες για πρόληψη εγκυμοσύνης όπως αναγράφονται παραπάνω, συμπεριλαμβανομένης της επιβεβαίωσης ότι η ασθενής έχει επαρκές επίπεδο κατανόησης.
³⁵₁₇ Η ασθενής έχει αποδεχτεί τις προαναφερθείσες συνθήκες.
³⁵₁₇ Η ασθενής χρησιμοποίησε τουλάχιστον μία και κατά προτίμηση δύο μεθόδους αποτελεσματικής αντισύλληψης συμπεριλαμβανομένης μιας μεθόδου φραγμού για τουλάχιστον 1 μήνα πριν την έναρξη θεραπείας και θα συνεχίσει να χρησιμοποιεί αποτελεσματική αντισύλληψη καθόλη την περίοδο θεραπείας και για τουλάχιστον 1 μήνα μετά τη διακοπή της θεραπείας.
³⁵₁₇ Αρνητικά αποτελέσματα τεστ κύησης έχουν ληφθεί πριν, κατά τη διάρκεια και 5 εβδομάδες μετά το τέλος της θεραπείας. Οι ημερομηνίες και τα αποτελέσματα των τεστ κύησης θα πρέπει να τεκμηριώνονται.

Αντισύλληψη

Στις γυναίκες ασθενείς θα πρέπει να παρέχονται περιεκτικές πληροφορίες για την πρόληψη εγκυμοσύνης και θα πρέπει να παραπέμπονται για συστάσεις αντισύλληψης αν δεν χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη.

Ως ελάχιστη απαίτηση, οι γυναίκες ασθενείς σε δυνητικό κίνδυνο εγκυμοσύνης πρέπει να χρησιμοποιούν τουλάχιστον μία αποτελεσματική μέθοδο αντισύλληψης. Κατά προτίμηση, η ασθενής

θα πρέπει να χρησιμοποιεί δύο συμπληρωματικές μορφές αντισύλληψης συμπεριλαμβανομένης μιας μεθόδου φραγμού. Η αντισύλληψη θα πρέπει να συνεχιστεί για τουλάχιστον 1 μήνα μετά τη διακοπή της θεραπείας με το CEHADO, ακόμα και σε αμηνορροϊκές ασθενείς.

Τεστ κύησης

Σύμφωνα με την τοπική πρακτική, συνιστάται η εκτέλεση τεστ κύησης με ιατρική επίβλεψη με ελάχιστη ευαισθησία 25mIU/mL στις 3 πρώτες ημέρες του έμμηνου κύκλου, ως εξής:

Ένα μήνα πριν την έναρξη θεραπείας

Για τον αποκλεισμό της πιθανότητας εγκυμοσύνης πριν από την έναρξη αντισύλληψης, συνιστάται η εκτέλεση ενός αρχικού τεστ κύησης με ιατρική επίβλεψη και η καταγραφή της ημερομηνίας και του αποτελέσματος αυτού. Σε ασθενείς με μη κανονική έμμηνο ρύση, ο χρονισμός αυτού του τεστ κύησης θα πρέπει να αντανακλά την σεξουαλική δραστηριότητα της ασθενούς και θα πρέπει να γίνεται περίπου 3 εβδομάδες από την τελευταία σεξουαλική επαφή της ασθενούς χωρίς προφύλαξη. Ο συνταγογράφων γιατρός θα πρέπει να εκπαιδεύσει την ασθενή αναφορικά με την αντισύλληψη.

Στην αρχή της θεραπείας

Ένα τεστ κύησης υπό ιατρική επίβλεψη θα πρέπει επίσης να εκτελείται κατά τη συνάντηση με το γιατρό όταν συνταγογραφείται CEHADO ή κατά τις 3 ημέρες πριν την επίσκεψη στον συνταγογράφοντα γιατρό και θα πρέπει να καθυστερήσει έως ότου η ασθενής χρησιμοποιεί αποτελεσματική αντισύλληψη τουλάχιστον για ένα μήνα. Αυτό το τεστ θα πρέπει να διασφαλίσει ότι η ασθενής δεν είναι έγκυος όταν ξεκινά θεραπεία με το CEHADO.

Επισκέψεις παρακολούθησης

Οι επισκέψεις παρακολούθησης θα πρέπει να κανονίζονται σε μεσοδιαστήματα 28 ημερών. Η ανάγκη για επανειλημμένα τεστ κύησης με ιατρική επίβλεψη κάθε μήνα θα πρέπει να προσδιοριστεί λαμβάνοντας υπόψη μεταξύ άλλων την σεξουαλική δραστηριότητα της ασθενούς και το πρόσφατο ιστορικό έμμηνο ρύσεως (μη κανονικές έμμηνες ρύσεις, απουσία μερικών έμμηνων ρύσεων ή αμηνόρροια). Όπου ενδείκνυται, επόμενα τεστ κύησης θα πρέπει να γίνονται την ημέρα της επίσκεψης συνταγογράφησης ή τις 3 ημέρες πριν την επίσκεψη στον συνταγογράφοντα ιατρό.

Τέλος της θεραπείας

Πέντε εβδομάδες μετά τη διακοπή της θεραπείας, οι γυναίκες θα πρέπει να κάνουν ένα τελικό τεστ κύησης για τον αποκλεισμό εγκυμοσύνης.

Περιορισμοί συνταγογράφησης και διανομής

Οι συνταγές alitretinoin για γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας θα πρέπει να περιοριστούν σε 30 ημέρες θεραπείας και η συνέχιση της θεραπείας απαιτεί νέα συνταγή. Ιδανικά, το τεστ κύησης, η έκδοση συνταγής και η διανομή alitretinoin θα πρέπει να πραγματοποιούνται την ίδια ημέρα. Η διανομή alitretinoin θα πρέπει να γίνει εντός 7 ημερών το πολύ από τη συνταγογράφηση.

Άρρενες ασθενείς

Μικρές ποσότητες alitretinoin έχουν ανιχνευτεί στο σπέρμα υγίων εθελοντών που λαμβάνουν 40mg alitretinoin και δεν υπάρχει ένδειξη συσσώρευσης φαρμάκου στο σπέρμα. Θεωρείται ότι η πλήρης κολπική απορρόφηση αυτών των ποσοτήτων θα έχει αμελητέα επίδραση στα ενδογενή επίπεδα πλάσματος της συντρόφου και επομένως δεν φαίνεται να θέτει κίνδυνο για το έμβρυο αν η σύντροφος μείνει έγκυος. Με βάση μη κλινικά ευρήματα, η αντρική γονιμότητα ενδέχεται να επηρεαστεί δυσμενώς από τη θεραπεία με CEHADO (βλ. παράγραφο 5.3).

Θα πρέπει να υπενθυμίζεται στους άρρενες ασθενείς ότι δεν πρέπει να δίνουν τα φάρμακά τους σε κανέναν και ιδιαίτερα σε γυναίκες.

Πρόσθετες προφυλάξεις

Θα πρέπει να δίνονται οδηγίες στους ασθενείς να μην δίνουν ποτέ αυτό το φαρμακευτικό προϊόν σε άλλο άτομο και να επιστρέφουν τυχόν μη χρησιμοποιημένα καψάκια στον φαρμακοποιό τους στο τέλος της θεραπείας.

Οι ασθενείς δεν θα πρέπει να δίνουν αίμα κατά τη θεραπεία και για ένα μήνα μετά τη διακοπή του CEHADO λόγω του δυνητικού κινδύνου για το έμβρυο σε μια έγκυο δέκτη μετάγγισης.

Εκπαιδευτικό υλικό

Για βοήθεια στους συνταγογράφοντες γιατρούς, τους φαρμακοποιούς και τους ασθενείς για την αποφυγή της εμβρυϊκής έκθεσης σε alitretinoin ο Κάτοχος της Αδείας Κυκλοφορίας θα παρέχει εκπαιδευτικό υλικό για την ενίσχυση των προειδοποιήσεων για την τερατογονικότητα του CEHADO, την παροχή σύστασης για αντισύλληψη πριν ξεκινήσει η θεραπεία και την παροχή καθοδήγησης για την ανάγκη για τεστ κύησης. Πλήρης πληροφόρηση των ασθενών για τον κίνδυνο τερατογένεσης και τα αυστηρά μέτρα πρόληψης εγκυμοσύνης, όπως καθορίζεται στο Πρόγραμμα Πρόληψης Εγκυμοσύνης θα πρέπει να δίνονται από το γιατρό σε όλους τους ασθενείς, τόσο άντρες όσο και γυναίκες.

Ψυχιατρικές διαταραχές

Κατάθλιψη, κατάθλιψη επιδεινωθείσα, άγχος, επιθετικές τάσεις, διαταραχές διάθεσης, ψυχωτικά συμπτώματα και πολύ σπάνια αυτοκτονικός ιδεασμός, απόπειρες αυτοκτονίας και αυτοκτονία έχουν αναφερθεί σε ασθενείς σε θεραπεία με συστηματικά ρετινοειδή, συμπεριλαμβανομένης της alitretinoin. Απαιτείται ιδιαίτερη προσοχή σε ασθενείς με ιστορικό κατάθλιψης και οι ασθενείς σε θεραπεία με alitretinoin θα πρέπει επομένως να παρακολουθούνται για σημεία κατάθλιψης και να παραπέμπονται για κατάλληλη θεραπεία αν είναι απαραίτητο. Ωστόσο, η διακοπή της alitretinoin μπορεί να μην αρκεί για την ανακούφιση των συμπτωμάτων και επομένως μπορεί να απαιτείται περαιτέρω ψυχιατρική ή ψυχολογική αξιολόγηση.

Υπεριώδες (UV) φως

Οι επιδράσεις του UV φωτός εντείνονται από τη θεραπεία με ρετινοειδή, επομένως οι ασθενείς θα πρέπει να αποφεύγουν την υπερβολική έκθεση στο ηλιακό φως και τη χρήση λυχνιών υπεριωδών ακτίνων χωρίς επιτήρηση. Όπου απαιτείται θα πρέπει να χρησιμοποιείται ένα αντηλιακό προϊόν με υψηλό δείκτη προστασίας τουλάχιστον SPF 15.

Σε ασθενείς που εμφανίζουν ξηρότητα δέρματος και χειλέων θα πρέπει να γίνεται σύσταση να χρησιμοποιούν ενυδατική αλοιφή ή κρέμα και προστατευτικό χειλέων.

Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού

Η θεραπεία με άλλα συστηματικά ρετινοειδή έχει συσχετιστεί με οστικές αλλαγές όπως πρόωρη σύγκλιση επίφυσης, υπερόστωση και οστεοποίηση τενόντων και συνδέσμων.

Μυαλγία, αρθραλγία και αυξημένες τιμές φωσφοκινάσης της κρεατινίνης ορού έχουν παρατηρηθεί σε ασθενείς υπό θεραπεία με alitretinoin.

Οφθαλμικές διαταραχές

Η αγωγή με alitretinoin έχει συσχετιστεί με ξηροφθαλμία. Τα συμπτώματα συνήθως υποχωρούν μετά τη διακοπή της θεραπείας. Η ξηροφθαλμία μπορεί να βελτιωθεί με την εφαρμογή ενυδατικής οφθαλμικής αλοιφής ή με την εφαρμογή θεραπείας υποκατάστασης δακρύων. Ενδέχεται να προκύψει δυσανεξία σε φακούς επαφής που μπορεί να αναγκάσει τον ασθενή να φοράει γυαλιά κατά την θεραπεία.

Η θεραπεία με συστηματικά ρετινοειδή έχει συσχετιστεί με θολερότητα του κερατοειδούς και κερατίτιδα. Μειωμένη νυχτερινή όραση έχει παρατηρηθεί σε ασθενείς σε θεραπεία με alitretinoin. Οι επιδράσεις αυτές συνήθως υποχωρούν μετά τη διακοπή της θεραπείας.

Οι ασθενείς που εμφανίζουν οπτικές δυσκολίες θα πρέπει να παραπέμπονται σε οφθαλμίατρο. Ενδέχεται να απαιτείται διακοπή της alitretinoin.

Καλοήθης ενδοκρανιακή υπέρταση

Η θεραπεία με συστηματικά ρετινοειδή, όπως alitretinoin, έχει συσχετιστεί με την εμφάνιση καλοήθους ενδοκρανιακής υπέρτασης, ή οποία μερικές φορές αφορούσε περιπτώσεις με ταυτόχρονη χρήση τετρακυκλινών (βλ. παράγραφο 4.3 και παράγραφο 4.5). Τα σημεία και τα συμπτώματα της καλοήθους ενδοκρανιακής υπέρτασης περιλαμβάνουν πονοκέφαλο, ναυτία και έμετο, οπτικές διαταραχές και οίδημα οπτικής θηλής. Οι ασθενείς που αναπτύσσουν συμπτώματα καλοήθους ενδοκρανιακής υπέρτασης θα πρέπει να διακόψουν αμέσως τη θεραπεία με alitretinoin.

Μεταβολισμός λιπιδίων

Η Alitretinoin έχει συσχετιστεί με αύξηση των επιπέδων της χοληστερίνης και των τριγλυκεριδίων του πλάσματος. Θα πρέπει να παρακολουθούνται η χοληστερίνη και τα τριγλυκερίδια ορού (τιμές νηστείας).

Η Alitretinoin θα πρέπει να διακόπτεται σε υπερτριγλυκεριδαιμία που δεν μπορεί να ελεγχθεί σε αποδεκτό επίπεδο ή αν εμφανιστούν συμπτώματα παγκρεατίτιδας (βλ. παράγραφο 4.8). Επίπεδα τριγλυκεριδίων πάνω από 800mg/dL (9mmol/L) σχετίζονται ενίοτε με οξεία παγκρεατίτιδα που μπορεί να αποβεί μοιραία.

Θυρεοειδική λειτουργία

Σε ασθενείς που λαμβάνουν alitretinoin, έχουν παρατηρηθεί μεταβολές στις εξετάσεις θυρεοειδικής λειτουργίας που συχνότερα παρατηρούνται ως αναστρέψιμη μείωση των επιπέδων της θυρεοειδοτρόπου ορμόνης (TSH) και T4 [ελεύθερη θυροξίνη].

Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων

Η θεραπεία με άλλα συστηματικά ρετινοειδή έχει συσχετιστεί με παροδικές και αναστρέψιμες αυξήσεις στις τρανσαμινάσες του ήπατος. Στην περίπτωση επίμονης κλινικά σημαντικής αύξησης των επιπέδων τρανσαμινασών, θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη μείωση της δόσης ή διακοπή της θεραπείας.

Γαστρεντερικές διαταραχές

Τα συστηματικά ρετινοειδή έχουν συσχετιστεί με φλεγμονώδη εντερική νόσο (συμπεριλαμβανομένης περιοχικής ειλεΐτιδας) σε ασθενείς χωρίς ιστορικό εντερικών διαταραχών. Αν παρατηρηθεί βαριά διάρροια θα πρέπει να ληφθεί υπόψη η διάγνωση φλεγμονώδους εντερικής νόσου και η alitretinoin θα πρέπει να διακοπεί αμέσως.

Αλλεργικές αντιδράσεις

Σε σπάνιες περιπτώσεις έχουν αναφερθεί αναφυλακτικές αντιδράσεις σε συστηματικά ρετινοειδή, σε μερικές περιπτώσεις μετά από προηγούμενη τοπική έκθεση σε ρετινοειδή. Αλλεργικές δερματικές αντιδράσεις έχουν αναφερθεί όχι συχνά. Έχουν αναφερθεί σοβαρές περιπτώσεις αλλεργικής αγγειίτιδας, συχνά με πορφύρα (αιματώματα και ερυθρές κηλίδες) των άκρων και εξοδερματική εντόπιση. Βαριές αλλεργικές αντιδράσεις απαιτούν διακοπή της θεραπείας και προσεκτική παρακολούθηση.

Ασθενείς υψηλού κινδύνου

Σε ασθενείς με διαβήτη, παχυσαρκία, καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου ή διαταραχή μεταβολισμού λιπιδίων που υποβάλλονται σε θεραπεία με alitretinoin, μπορεί να είναι απαραίτητοι συχνότεροι έλεγχοι των τιμών των λιπιδίων του ορού. Συνιστάται αυτοί οι ασθενείς να ξεκινούν με 10mg άπαξ ημερησίως και να ακολουθεί τιτλοποίηση έως τη μέγιστη δόση 30mg αν είναι απαραίτητο.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης Φαρμακοκινητική αλληλεπίδραση

Η Alitretinoin μεταβολίζεται από το κυτόχρωμα P450 3A4 (CYP3A4).

Στους ασθενείς θα πρέπει να εφιστάται η προσοχή προοπτικά να μην παίρνουν από μόνοι τους αγωγή με το φυτικό συμπλήρωμα St. John's Wort καθώς υπάρχουν ενδείξεις πιθανής αλληλεπίδρασης με ορμονικά αντισυλληπτικά με βάση αναφορές για αιμορραγία εκ διαφυγής σε αντισυλληπτικά που χορηγούνται από το στόμα σύντομα μετά την έναρξη St. John's Wort. Έχουν αναφερθεί κήσεις από χρήστες συνδυασμένων ορμονικών αντισυλληπτικών που επίσης χρησιμοποιούσαν κάποια μορφή St. John's Wort.

Η συγχορήγηση με αναστολείς CYP3A4, όπως κετοκοναζόλη, αυξάνει το επίπεδο πλάσματος της alitretinoin και ενδέχεται να απαιτείται μείωση της δόσης. Δεν έχουν μελετηθεί οι επιδράσεις άλλων αναστολέων CYP3A4. Η alitretinoin δεν επηρεάζει την φαρμακοκινητική της κετοκοναζόλης. 16% μείωση των επιπέδων συμβαστατίνης πλάσματος παρατηρήθηκε όταν συγχορηγήθηκε με alitretinoin. Δεν έχουν μελετηθεί οι επιδράσεις σε παρόμοια φαρμακευτικά προϊόντα. Η συμβαστατίνη δεν επηρεάζει την φαρμακοκινητική της alitretinoin.

Δεν παρατηρήθηκαν φαρμακοκινητικές επιδράσεις όταν η alitretinoin συγχορηγήθηκε με

κυκλοσπορίνη ή το αντισυλληπτικό ethinyl estradiol και norgestimate που χορηγείται από το στόμα.

Φαρμακοδυναμικές αλληλεπιδράσεις

Οι ασθενείς δεν θα πρέπει να λαμβάνουν βιταμίνη Α ή άλλα ρετινοειδή ως συνοδά φάρμακα λόγω του κινδύνου υπερβιταμίνωσης Α.

Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις καλοήθους ενδοκρανιακής υπέρτασης (ψευδοόγκος εγκεφάλου) με ταυτόχρονη χρήση ρετινοειδών και τετρακυκλινών. Επομένως, η ταυτόχρονη θεραπεία με τετρακυκλίνες θα πρέπει να αποφεύγεται (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.4).

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Η κύηση αποτελεί απόλυτη αντένδειξη στη θεραπεία με CEHADO (βλ. παράγραφο 4.3). Αν συμβεί εγκυμοσύνη παρά τις προφυλάξεις πρόληψης εγκυμοσύνης κατά τη θεραπεία με CEHADO ή κατά το μήνα μετά τη διακοπή της θεραπείας, υπάρχει μεγάλος κίνδυνος πολύ βαριών και σοβαρών διαμαρτιών του εμβρύου.

Η alitretinoin είναι ένα ρετινοειδές και επομένως είναι ένα ισχυρό τερατογόνο. Οι εμβρυϊκές διαμαρτίες που σχετίζονται με την έκθεση σε ρετινοειδή περιλαμβάνουν ανωμαλίες του κεντρικού νευρικού συστήματος (υδροκέφαλος, διαμαρτία/ανωμαλίες παρεγκεφαλίδας, μικροκεφαλία), δυσμορφία του προσώπου, λυκόστομα, ανωμαλίες του εξωτερικού ωτός (απουσία εξωτερικού ωτός, μικροί ή απόντες έξω ακουστικοί πόροι), οφθαλμικές ανωμαλίες (μικροφθαλμία), καρδιαγγειακές διαταραχές (ανωμαλίες σχηματισμού αρτηριακών κώνων όπως τετραλογία του Fallot, μετάθεση των μεγάλων αγγείων, ελλείμματα διαφράγματος), ανωμαλία του θύμου αδένου και ανωμαλίες των παραθυρεοειδών αδένων. Υπάρχει επίσης αυξημένη επίπτωση αυτόματης αποβολής.

Εάν συμβεί κύηση σε μια γυναίκα σε θεραπεία με CEHADO, η θεραπεία πρέπει να διακοπεί και η ασθενής θα πρέπει να παραπέμπεται σε ένα γιατρό με ειδικότητα ή εμπειρία στην τερατολογία για εκτίμηση και συμβουλή.

Γαλουχία

Η alitretinoin είναι εξαιρετικά λιπόφιλη, επομένως είναι πολύ πιθανό να περνά στο ανθρώπινο γάλα. Λόγω του πιθανού κινδύνου για το εκτεθειμένο παιδί, η χρήση alitretinoin αντενδείκνυται σε μητέρες που θηλάζουν.

Γονιμότητα

Μικρές ποσότητες alitretinoin έχουν ανιχνευτεί στο σπέρμα υγιών εθελοντών που λάμβαναν 40 mg alitretinoin και δεν υπάρχει ένδειξη συσσώρευσης φαρμάκου στο σπέρμα. Θεωρείται ότι η πλήρης κολπική απορρόφηση αυτών των ποσοτήτων θα έχει αμελητέα επίδραση στα ενδογενή επίπεδα πλάσματος της συντρόφου και επομένως δεν φαίνεται να θέτει κίνδυνο για το έμβρυο αν η σύντροφος μείνει έγκυος. Με βάση μη κλινικά ευρήματα, η αντρική γονιμότητα ενδέχεται να επηρεαστεί δυσμενώς από τη θεραπεία με CEHADO (βλ. παράγραφο 5.3).

4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Μειωμένη νυχτερινή όραση έχει αναφερθεί σε ασθενείς σε θεραπεία με alitretinoin και άλλα ρετινοειδή. Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται για αυτό το πιθανό πρόβλημα και να προειδοποιούνται να είναι προσεκτικοί κατά την οδήγηση ή το χειρισμό μηχανών.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες αντιδράσεις στο φάρμακο (ADR) που παρατηρούνται σε θεραπεία με alitretinoin είναι πονοκέφαλος (30mg: 21%, 10mg: 11%), έξαψη (30mg: 5,9%, 10mg: 1,6%) και εργαστηριακές μεταβολές που συνίστανται σε αυξημένα επίπεδα τριγλυκεριδίων (30mg: 35,4%, 10mg: 17,0%), αυξημένη χοληστερίνη (30mg: 27,8%, 10mg: 16,7%), μειωμένα επίπεδα θυρεοειδοτρόπου ορμόνης (TSH, 30mg: 8,4%, 10mg: 6,0%) και μειωμένα επίπεδα ελεύθερης T4 (30mg: 10,5%, 10mg: 2,9%). Αυτές οι αναστρέψιμες ADR είναι δοσοεξαρτώμενες και μπορεί επομένως να ανακουφιστούν με μείωση της δόσης.

	Πολύ συχνές (≥ 1/10)	Συχνές (≥ 1/100 < 1/10)	Όχι συχνές (≥ 1/1000, < 1/100)	Σπάνιες (≥ 1/10.000 < 1/1000)	Μη γνωστές
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος		Αναιμία, αυξημένη σιδηροδεσμευτική ικανότητα, μείωση μονοκυττάρων, αύξηση θρομβοκυττάρων			
Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος		Μείωση TSH, μείωση ελεύθερης T4			
Ψυχιατρικές διαταραχές					Κατάθλιψη, ευμετάβλητη διάθεση, αυτοκτονικός ιδεασμός
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Κεφαλαλγία			Καλοήθης ενδοκρανιακή ή υπέρταση	
Οφθαλμικές διαταραχές		Επιπεφυκίτιδα, ξηροφθαλμία, οφθαλμικός ερεθισμός	Θόλωση της όρασης, καταρράκτης		
Αγγειακές διαταραχές		Έξαψη		Αγγειίτιδα	
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου			Επίσταξη		
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων		Αύξηση τρανσαμινασών ¹			
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού		Ξηροδερμία, ξηρότητα χειλέων, χειλίτιδα, έκζεμα ¹ , δερματίτιδα ¹ , ερύθημα, αλωπεκία	Κνησμός, εξάνθημα, απολέπιση του δέρματος, αστεατωτικό έκζεμα		
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού		Αρθραλγία ¹ , μυαλγία ¹	εξόστωση, (υπερόστωση), αγκυλωτική σπονδυλίτιδα		

	Πολύ συχνές (≥ 1/10)	Συχνές (≥ 1/100 < 1/10)	Όχι συχνές (≥ 1/1000, < 1/100)	Σπάνιες (≥ 1/10.000 < 1/1000)	Μη γνωστές
Εξετάσεις	Υπερτριγλυκεριδαιμία, μείωση υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνης, υπερχοληστεριναιμία	Αύξηση της φωσφοκινάσης κρεατινίνης του αίματος			

¹⁾ Η επίπτωση ανεπιθύμητων ενεργειών δεν ήταν υψηλότερη από εκείνες που παρατηρήθηκαν στην αντίστοιχη ομάδα εικονικού φαρμάκου.

Ψυχιατρικές επιδράσεις, ιδιαίτερα κατάθλιψη και αλλαγές διάθεσης και αυτοκτονικός ιδεασμός έχουν συσχετιστεί με ρετινοειδή, συμπεριλαμβανομένης της alitretinoin. Σε κλινικές μελέτες, όπου αποκλείστηκαν οι ασθενείς με παρελθούσες ή ενεργές ψυχιατρικές διαταραχές οι ασθενείς παρακολούθηθηκαν για κατάθλιψη χρησιμοποιώντας το σκορ στην κλίμακα CES-D (Center for Epidemiological Studies-Depression). Η θεραπεία με alitretinoin δεν σχετίστηκε με αλλαγές στο σκορ CES-D.

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες δεν έχουν παρατηρηθεί σε κλινικές δοκιμές με alitretinoin, αλλά έχουν παρατηρηθεί με άλλα ρετινοειδή: φλεγμονώδης εντερική νόσος, σακχαρώδης διαβήτης, αχρωματοψία (ανεπάρκειες στην όραση των χρωμάτων) και δυσανεξία στους φακούς επαφής (βλ. παράγραφο 4.4).

Αλλαγές στην οστική μετάλλωση και εξωστικές ασβεστοποιήσεις έχουν συσχετιστεί με συστηματική θεραπεία με ρετινοειδή. Σε κλινικές μελέτες με alitretinoin, εκφυλιστικές αλλαγές της σπονδυλικής στήλης και αποτιτανώσεις συνδέσμων ήταν συχνά ευρήματα σε ασθενείς με χρόνια έκζεμα χειρών πριν τη θεραπεία (γραμμή αναφοράς), με ήσσονα εξέλιξη σε μικρό αριθμό ασθενών κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Αυτές οι παρατηρήσεις ήταν συνεπείς με εξαρτώμενες από την ηλικία εκφυλιστικές μεταβολές. Οι αξιολογήσεις της πυκνότητας οστών (DXA) δεν έδειξαν δόσοεξαρτώμενη επίδραση στη μετάλλωση των οστών.

4.9 Υπερδοσολογία

Η alitretinoin είναι ένα παράγωγο της βιταμίνης Α. Η Alitretinoin έχει χορηγηθεί σε ογκολογικές κλινικές μελέτες σε δόσεις πάνω από 10 φορές τη θεραπευτική δόση που δίνεται για το χρόνια έκζεμα χειρών. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν ήταν συνεπείς με την τοξικότητα των ρετινοειδών και συμπεριέλαβαν βαριά κεφαλαλγία, διάρροια, έξαψη προσώπου και υπερτριγλυκεριδαιμία. Αυτές οι επιδράσεις ήταν αναστρέψιμες.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: άλλα δερματολογικά

Κωδικός ATC: D11AX19

Μηχανισμός δράσης

Η φαρμακολογική δράση των ρετινοειδών μπορεί να εξηγηθεί από τις επιδράσεις τους στον κυτταρικό πολλαπλασιασμό, την κυτταρική διαφοροποίηση, την απόπτωση, αγγειογένεση, κερατινοποίηση, έκκριση σμήγματος και ανοσοτροποποίηση. Αντίθετα με άλλα ρετινοειδή που είναι ειδικοί αγωνιστές είτε των υποδοχέων RAR είτε των υποδοχέων RXR, η alitretinoin δεσμεύεται σε μέλη αμφοτέρων των οικογενειών υποδοχέων. Ο μηχανισμός δράσης της alitretinoin στο χρόνια έκζεμα χειρών δεν είναι γνωστός. Η alitretinoin έχει δείξει ανοσοτροποποιητικές και αντιφλεγμονώδεις δράσεις που είναι σχετικές με τη φλεγμονή του δέρματος. Οι συνδέτες CXCR3 και οι χημοκίνες CCL20, που εκφράζονται σε εκζεματώδεις δερματικές βλάβες μειώνονται από την alitretinoin σε κερατινοκύτταρα και δερματικά ενδοθηλιακά κύτταρα που διεγείρονται από την κυτοκίνη. Επιπρόσθετα, η alitretinoin καταστέλλει την επέκταση των υποομάδων ενεργοποιημένων από την κυτοκίνη λευκοκυττάρων και κυττάρων που παρουσιάζουν αντιγόνα.

Έχει παρατηρηθεί ότι στους ανθρώπους η alitretinoin επηρεάζει ελάχιστα μόνο την έκκριση σμήγματος.

Κλινική αποτελεσματικότητα

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του CEHADO σε ασθενείς με βαρύ χρόνιο έκζεμα χειρών (CHE) που δεν ανταποκρίνονται σε τοπικά κορτικοστεροειδή τεκμηριώθηκε σε δύο τυχαιοποιημένες, διπλές τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες Φάσης 3.

Το πρωτεύον τελικό σημείο σε αυτές τις μελέτες ήταν το ποσοστό των ασθενών που επιτυγχάνουν εκτίμηση Συνολικής Ιατρικής Αξιολόγησης (Physicians Global Assessment, PGA) καθαρών (θεραπευμένων) και σχεδόν καθαρών χειρών στο τέλος της θεραπείας. Η διάρκεια της θεραπείας ήταν 12 έως 24 εβδομάδες.

Η μελέτη ωφέλειας από την Alitretinoin σε χρόνια δερματίτιδα χειρών (Benefit of Alitretinoin in Chronic Hand Dermatitis Study, BACH) περιέλαβε 1032 ασθενείς με βαρύ χρόνιο έκζεμα χειρών (CHE) που δεν είχαν απόκριση ή είχαν παροδική απόκριση (αρχική βελτίωση και κατόπιν επιδείνωση της νόσου παρά τη συνέχιση της θεραπείας) σε ισχυρά τοπικά κορτικοστεροειδή ή είχαν δυσανεξία σε ισχυρά τοπικά κορτικοστεροειδή. Συμπεριλήφθηκαν όλοι οι τύποι CHE: υπερκεράτωση (87%), πομφόλυγας (27%) και δερματίτιδα κορυφής των δακτύλων (43%) και άλλα (15%). Βασικά όλοι οι ασθενείς είχαν σημεία δερματικής φλεγμονής, συμπεριλαμβανομένου ερυθρήματος ή και φυσαλίδων. Η θεραπεία με alitretinoin οδήγησε σε σημαντικά υψηλότερο ποσοστό ασθενών με καθαρά/σχεδόν καθαρά χέρια σε σχέση με το εικονικό φάρμακο. Η απόκριση ήταν δοσοεξαρτώμενη (βλ. Πίνακα 2). Οι ρυθμοί απόκρισης για διαφορετικούς υποτύπους CHE ήταν επίσης δοσοεξαρτώμενοι, εκτός από τους ασθενείς με πομφόλυγα (βλ. Πίνακα 3).

Πίνακας 2: Πρωτεύουσα παράμετρος αποτελεσματικότητας - αποτελέσματα

Πρωτεύον τελικό σημείο	Alitretinoin		Εικονικό φάρμακο	
	10 mg	30 mg	30 mg	
Πληθυσμός ITT	N=418	N=409	N=205	
PGA στο τέλος της μελέτης				
Συνολικό ποσοστό απόκρισης	115 (27,5%)	195 (47,7%)	34 (16,6%)	
Καθαρά	39 (9,3%)	90 (22,0%)	6 (2,9%)	
Σχεδόν καθαρά	76 (18,2%)	105(25,7%)	28 (13,7%)	
Σύγκριση με εικονικό φάρμακο	P=0,004	P=<0,001		

Πίνακας 3: Ρυθμός απόκρισης ανά υπό-τυπο CHE

Υπό-τυπος CHE (% πληθυσμού ITT)	Υπερκερατωτικό (64%)	Υπερκερατωτικό/Πομφόλυγας (22%)	Πομφόλυγας (5%)
Ρυθμός απόκρισης (PGA)	30mg: 54% 10mg: 30% Εικονικό φάρμακο: 12%	30mg: 33% 10mg: 23% Εικονικό φάρμακο: 12%	30mg: 33% 10mg: 22% Εικονικό φάρμακο: 30%

Τα δευτερεύοντα τελικά σημεία περιελάμβαναν το ποσοστό ασθενών που πέτυχαν τουλάχιστον ήπια νόσο, το χρόνο για την επίτευξη καθαρών ή σχεδόν καθαρών χειρών, τη μείωση του σκορ των συνολικών συμπτωμάτων της βλάβης, τη συνολική αξιολόγηση ασθενούς (PaGA) της βαρύτητας της νόσου και τη μείωση στην έκταση της νόσου (βλ. Πίνακα 4). Οι ασθενείς με καθαρά/σχεδόν καθαρά χέρια στο τέλος της θεραπείας παρακολούθηθηκαν για 24 εβδομάδες. Κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου δεν επιτρεπόταν θεραπεία ενεργού φαρμάκου για CHE. Υποτροπή ορίστηκε ως το 75% του αρχικού σκορ συνολικών συμπτωμάτων βλάβης.

Πίνακας 4: Δευτερεύουσες παράμετροι αποτελεσματικότητας - Αποτελέσματα

Μεταβλητή αποτελεσματικότητας	Alitretinoin		Εικονικό φάρμακο	
	10 mg	30 mg	30 mg	
Πληθυσμός ITT	N=418	N=409	N=205	
Ποσοστό μερικής απόκρισης (καθαρά, σχεδόν καθαρά ή ήπια νόσος)	207 (49,5%)	254 (62,1%)	74 (36,1%)	

PaGA (καθαρά ή σχεδόν καθαρά)	101 (24,2%)	163 (39,9%)	31 (15,1%)
mTLSS (μέση % αλλαγή από τη γραμμή αναφοράς)	-50,79 (n=411)	-60,80 (n=408)	-37,30 (n=204)
Έκταση της νόσου (μέση % αλλαγή από τη γραμμή αναφοράς)	-40,01 (n=402)	-54,15 (n=391)	-31,93 (n=197)

Ο αριθμός των ασθενών που ανταποκρίθηκαν χωρίς να παρατηρηθεί υποτροπή στο τέλος της περιόδου παρακολούθησης 24 εβδομάδων δίνεται στον Πίνακα 5 παρακάτω. Σε αυτήν την ανάλυση, η πλειοψηφία των αποκρινόμενων στους οποίους δόθηκαν 10mg και 30mg alitretinoin δεν παρουσίασε υποτροπή κατά την περίοδο παρακολούθησης.

Πίνακας 5: Ποσοστά υποτροπής* στο τέλος της περιόδου παρακολούθησης

	Alitretinoin	Εικονικό φάρμακο	
		N=205	
	10 mg N=418	30 mg N=409	
Αποκρινόμενοι	115 (100%)	195 (100%)	34 (100%)
Μη υποτροπή	81 (70,4%)	122 (62,6%)	19 (55,9%)

* Αντιστοιχεί σε υπολογισμό μεταφοράς της τελευταίας παρατήρησης (LOCF)

Μία μελέτη παρακολούθησης (η δεύτερη μελέτη Φάσης 3) διερεύνησε την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια ενός δεύτερου θεραπευτικού σχήματος τόσο σε ασθενείς που ανταποκρίθηκαν προηγουμένως (Κοόρτη Α) όσο και ασθενείς που δεν ανταποκρίθηκαν (κοόρτη Β). Οι ασθενείς της κοόρτης Α που ανταποκρίθηκαν στην προηγούμενη μελέτη αλλά υποτροπίασαν τυχαιοποιήθηκαν στην ίδια δόση που έλαβαν στην αρχική θεραπεία τους (10 ή 30mg) ή στο εικονικό φάρμακο σε αναλογία 2:1. Το 80% των ασθενών με υποτροπή που έλαβαν πάλι τη δόση των 30mg πέτυχαν καθαρά/σχεδόν καθαρά χέρια έναντι 8% της αντίστοιχης ομάδας εικονικού φαρμάκου ($p<0,001$). Το 48% των ασθενών με υποτροπή που έλαβαν πάλι τη δόση των 10mg πέτυχαν καθαρά/σχεδόν καθαρά χέρια έναντι 10% της αντίστοιχης ομάδας εικονικού φαρμάκου ($p<0,1$). Οι ασθενείς που ανταποκρίθηκαν στη θεραπεία με εικονικό φάρμακο στην προηγούμενη μελέτη έλαβαν επίσης εικονικό φάρμακο σε αυτήν τη μελέτη παρακολούθησης. Πολλοί από αυτούς τους ασθενείς ανταποκρίθηκαν πάλι στη θεραπεία με εικονικό φάρμακο (69,2%).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Η απορρόφηση alitretinoin από τον γαστρεντερικό σωλήνα είναι μεταβλητή και δοσοεξαρτώμενη στο θεραπευτικό εύρος 10-30mg. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα της alitretinoin δεν έχει προσδιοριστεί. Όταν η alitretinoin λαμβάνεται με τροφή, η συστηματική έκθεση ενισχύεται κατά έναν παράγοντα 4 και η μεταβλητότητα της έκθεσης μειώνεται. Επομένως, η alitretinoin θα πρέπει να λαμβάνεται με ένα γεύμα.

Κατανομή

Η alitretinoin δεσμεύεται ισχυρά στις πρωτεΐνες του πλάσματος. Ο όγκος κατανομής της alitretinoin στον άνθρωπο δεν έχει προσδιοριστεί, αλλά μελέτες σε ζώα υποδεικνύουν έναν όγκο κατανομής μεγαλύτερο από τον εξωκυττάριο όγκο.

Μεταβολισμός

Η alitretinoin μεταβολίζεται μέσω οξειδωσης στο ήπαρ με τα ισοένζυμα CYP3A4 σε 4-oxo-alitretinoin. Αμφότερες οι ενώσεις υποβάλλονται σε ισομερισμό σε all-trans retinoic acid και 4-oxo-all-trans retinoic acid. Μετά από χορήγηση από το στόμα, η συμβολή των μεταβολιτών του πλάσματος στη συστηματική έκθεση σε alitretinoin είναι περίπου 35% έως 80% για 4-oxo-alitretinoin. Ο μείζων μεταβολίτης 4-oxo-alitretinoin γλυκουρονιδιάνεται περαιτέρω και αποβάλλεται στα ούρα. Η alitretinoin αποδομείται όμοια με τη βιταμίνη Α με διαδοχική διάσπαση της ανθρακικής αλυσίδας. Κατά μία περίοδο θεραπείας 12 έως 24 εβδομάδων με δόση 10 ή 30mg, η έκθεση σε alitretinoin παρέμεινε σταθερή.

Απομάκρυνση

Η alitretinoin είναι ένα ενδογενές ρετινοειδές. Οι συγκεντρώσεις Alitretinoin επιστρέφουν στο φυσιολογικό εύρος 1 έως 3 ημέρες μετά τη διακοπή της θεραπείας.

Η απέκκριση ραδιοσημασμένης alitretinoin ήταν πλήρης και ανακτήθηκε περίπου το 94% της δόσης. Το ραδιοσημασμένο υλικό απεκκρίθηκε κυρίως στα ούρα και μικρότερο ποσοστό (περίπου 30%) στα κόπρανα. Η πιο άφθονη ένωση απέκκρισης είναι η γλουκουρονίδη της 4-oxo-alitretinoin που ανέρχεται στο 6,5% της δόσης στα ούρα.

Ο χρόνος ημιζωής της απομάκρυνσης της αμετάβλητης alitretinoin κυμαίνεται μεταξύ 2 και 10 ώρες. Η alitretinoin και ο μεταβολίτης της 4-oxo δεν συσσωρεύονται.

Φαρμακοκινητική σε ειδικούς πληθυσμούς

Σε μία φαρμακοκινητική μελέτη σε ασθενείς, το γένος, το βάρος και η ηλικία δεν επηρέασαν τη φαρμακοκινητική της alitretinoin.

Η φαρμακοκινητική της alitretinoin σε ασθενείς CHE ήταν όμοια με εκείνη σε υγιείς εθελοντές.

Η κινητική της alitretinoin δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με ηπατίτιδα ή βαριά νεφρική ανεπάρκεια ή σε ασθενείς κάτω των 18 ετών (βλ. παράγραφο 4.3).

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Οξεία τοξικότητα

Όπως με άλλα ρετινοειδή, η οξεία τοξικότητα της alitretinoin ήταν χαμηλή σε ποντίκια και αρουραίους. Η LD₅₀ μετά από ενδοπεριτοναϊκή χορήγηση ήταν >4000 mg/kg μετά από 24 ώρες και 1400 mg/kg μετά από 10 ημέρες. Η κατά προσέγγιση LD₅₀ μετά από χορήγηση από το στόμα σε αρουραίους ήταν 3000 mg/kg.

Χρόνια τοξικότητα

Η alitretinoin έχει εξεταστεί σε μακροπρόθεσμες μελέτες έως 9 μήνες σε σκύλους και 6 μήνες σε αρουραίους. Τα σημεία τοξικότητας ήταν δόσοεξαρτώμενα και προέκυψαν σε εκθέσεις όμοιες με την ανθρώπινη θεραπευτική έκθεση με βάση την AUC. Οι επιδράσεις ήταν χαρακτηριστικές των ρετινοειδών (συνεπείς με υπερβιταμίνωση A) και ήταν γενικά αυτόματα αναστρέψιμες.

Τερατογονικότητα

Όπως και άλλα ρετινοειδή, η alitretinoin έχει καταδειχθεί ότι είναι τερατογόνος *in vitro* και *in vivo*. Λόγω του δυναμικού τερατογένεσης της alitretinoin, οι γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας πρέπει να τηρούν αυστηρά μέτρα πρόληψης εγκυμοσύνης κατά τη διάρκεια της θεραπείας και 1 μήνα μετά τη θεραπεία με alitretinoin (βλ. παράγραφο 4.3, παράγραφο 4.4 και παράγραφο 4.6).

Γονιμότητα

Η alitretinoin εξετάστηκε σε μια μελέτη γονιμότητας και πρόιμης εμβρυϊκής ανάπτυξης σε αρουραίους. Δεν παρατηρήθηκαν επιδράσεις σε παραμέτρους αναπαραγωγής σε αρρένα και θήλεα στην υψηλότερη δόση που εξετάστηκε. Ωστόσο, η συστηματική έκθεση σε αυτήν τη μελέτη δεν έφτασε το επίπεδο που παρατηρείται σε ασθενείς.

Όπως με άλλα ρετινοειδή, έχουν παρατηρηθεί αναστρέψιμες επιδράσεις στα αναπαραγωγικά όργανα αρρένων σε πειραματόζωα με τη μορφή διαταραχής σπερματογένεσης και σχετιζόμενων εκφυλιστικών βλαβών στους όρχεις. Το όριο ασφαλείας σε σκύλους σχετικά με το χωρίς επιπτώσεις επίπεδο τοξικότητας σε αναπαραγωγικά όργανα αρρένων ήταν 1-6 για ανθρώπινη δόση 30mg.

Μεταλλαξιογένεση

Σε εξετάσεις *in vitro* ή *in vivo*, η alitretinoin δεν φάνηκε να είναι μεταλλαξιογόνος.

Καρκινογονικότητα

Η Alitretinoin εξετάστηκε σε διετεείς μελέτες καρκινογονικότητας σε αρουραίους και ποντίκια.

Δοσοεξαρτώμενη ειδική για τα ρετινοειδή τοξικότητα παρατηρήθηκε στις υψηλότερες δόσεις, αλλά δεν σημειώθηκε καρκινογόνο δυναμικό.

Φωτοτοξικότητα

Η alitretinoin βρέθηκε να είναι φωτοτοξική *in vitro* και *in vivo*.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Περιεχόμενο καψακίων:

Έλαιο φασολιών σόγιας, ραφινρισμένο
Μερικώς υδρογονωμένο έλαιο φασολιών σόγιας
Τριγλυκερίδια, μεσαίας αλύσου
Κερί μέλισσας, κίτρινο
All-rac- α -tocopherol

Κέλυφος καψακίων:

Ζελατίνη
Γλυκερόλη
Σορβιτόλη, υγρή (μη κρυσταλλική)
Κεκαθαρμένο νερό
Οξείδιο του σιδήρου (E 172)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C. Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία.
Φυλάσσετε το blister στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Blister από PVC/PE/PVDC/αλουμίνιο ή COC (συμπολυμερές κυκλοολεφίνης)/αλουμίνιο. Μέγεθος συσκευασίας 30 καψάκια, μαλακά.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης < και άλλος χειρισμός >

Κάθε προϊόν που δεν έχει χρησιμοποιηθεί ή υπόλειμμα πρέπει να απορριφθεί σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

<[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]>

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

<{HH/MM/EEEE}><{HH μήνας EEEE}>

<[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]