

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

TOCTINO 10 mg capsule molli

TOCTINO 30 mg capsule molli

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni capsula molle contiene 10 mg di alitretinoina

Ogni capsula molle contiene 30 mg di alitretinoina

Eccipienti con effetti noti:

Olio di soia. Ogni capsula da 10 mg contiene 176.50 mg di olio di soia.

Olio di soia. Ogni capsula da 30 mg contiene 282.40 mg di olio di soia.

Sorbitolo. Ogni capsula da 10 mg contiene 20.08 mg di sorbitolo.

Sorbitolo. Ogni capsula da 30 mg contiene 25.66 mg di sorbitolo.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Capsula, molle

Capsula marrone di forma ovale di circa 11 mm di lunghezza e 7 mm di larghezza marcata con "A1".

Capsula rosso-marrone di forma ovale di circa 13 mm di lunghezza e 8 mm di larghezza marcata con "A3".

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

TOCTINO è indicato negli adulti per il trattamento dell'eczema cronico severo alle mani, resistente al trattamento con potenti corticosteroidi topici.

È più probabile che rispondano al trattamento i pazienti affetti da eczema prevalentemente a carattere ipercheratosico rispetto ai pazienti nei quali l'eczema è prevalentemente a carattere disidrosico (vedere paragrafo 5.1).

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

TOCTINO deve essere prescritto esclusivamente da dermatologi o medici che abbiano esperienza nell'uso dei retinoidi sistemici e che comprendano pienamente i rischi del trattamento sistemico con retinoidi e la necessità di monitoraggio. Le prescrizioni di TOCTINO alle donne in età fertile devono essere limitate a 30 giorni di trattamento e la prosecuzione della terapia necessita una nuova prescrizione. Il test di gravidanza, la consegna della prescrizione e la dispensazione di TOCTINO devono avvenire preferibilmente nello stesso giorno.

La dose raccomandata per TOCTINO è 10 mg o 30 mg una volta al giorno.

La dose iniziale raccomandata per TOCTINO è di 30 mg una volta al giorno. In pazienti che manifestano effetti indesiderati insostenibili con la dose di 30 mg può essere valutata una riduzione della dose a 10 mg una volta al giorno. Studi condotti con dosi giornaliere di 10 mg e 30 mg hanno dimostrato che entrambe le dosi permettono la remissione della patologia. La dose di 30 mg ha fornito una risposta più rapida e un tasso di risposta più alto. La dose di 10 mg/die è stata associata a minori effetti indesiderati (vedere paragrafo 5.1).

#### Durata del trattamento

In funzione della risposta, TOCTINO può essere somministrato per un periodo da 12 a 24 settimane. La sospensione della terapia è raccomandata in pazienti che hanno ottenuto mani guarite o quasi guarite prima delle 24 settimane (vedere paragrafo 5.1). La sospensione della terapia deve essere valutata anche per i pazienti che presentino ancora la malattia in uno stadio grave dopo le 12 settimane iniziali di trattamento continuo.

#### Ripresa del trattamento

In caso di recidiva, i pazienti possono trarre beneficio da ulteriori cicli di terapia con TOCTINO (vedere paragrafo 5.1).

#### Modo di somministrazione

Le capsule devono essere assunte una volta al giorno durante uno dei pasti principali, preferibilmente alla stessa ora ogni giorno (vedere paragrafo 5.2)

TOCTINO non deve essere prescritto ai pazienti il cui eczema può essere adeguatamente controllato mediante metodi standard, che includono la protezione della cute, evitare l'esposizione ad allergeni e irritanti e il trattamento con corticosteroidi topici potenti.

### **Popolazione pediatrica**

TOCTINO non è indicato nei pazienti al di sotto dei 18 anni di età.

#### Compromissione Renale

TOCTINO è controindicato in pazienti con compromissione renale grave o allo stadio terminale (vedere paragrafo 4.3)

TOCTINO non è indicato in pazienti con compromissione renale moderata poiché non ci sono dati sufficienti (vedere paragrafo 5.2).

In pazienti con compromissione renale lieve non è richiesto alcun aggiustamento della dose o della frequenza di somministrazione (vedere paragrafo 5.2).

#### Compromissione epatica

TOCTINO è controindicato in pazienti con compromissione epatica (vedere paragrafo 4.3)

#### Anziani

In pazienti al di sopra dei 65 anni non è richiesto alcun aggiustamento della dose o della frequenza di somministrazione (vedere paragrafo 5.2).

### **4.3 Controindicazioni**

TOCTINO è assolutamente controindicato in gravidanza (vedere paragrafo 4.6).

TOCTINO è controindicato nelle donne in età fertile, a meno che siano rispettate tutte le condizioni del Programma di Prevenzione della Gravidanza (vedere paragrafo 4.4.).

TOCTINO contiene olio di soia e sorbitolo. Pazienti allergici alle arachidi, alla soia o affetti da rara intolleranza ereditaria al fruttosio non devono assumere questo medicinale.

TOCTINO è controindicato nelle donne che allattano.

TOCTINO è inoltre controindicato in pazienti

- Con insufficienza epatica
- Con insufficienza renale grave
- Con ipercolesterolemia non controllata
- Con ipertrigliceridemia non controllata
- Con ipotiroidismo non controllato
- Con ipervitaminosi A
- Con ipersensibilità sia all'alitretinoina sia ad altri retinoidi o a uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1, in particolare in caso di allergie alle arachidi o alla soia.
- Sottoposti a trattamento concomitante con tetracicline (vedere paragrafo 4.5).

#### 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

##### **Effetti teratogeni**

TOCTINO è un potente teratogeno per l'uomo che provoca un'elevata frequenza di difetti alla nascita severi e pericolosi per la vita.

**TOCTINO è assolutamente controindicato in:**

- donne in gravidanza
- donne fertili a meno che non vengano rispettate le condizioni riportate nel Programma per la Prevenzione della Gravidanza

##### **Programma di Prevenzione della Gravidanza**

Questo medicinale è **TERATOGENO**

Alitretinoina è controindicata nelle donne in età fertile, a meno che non vengano rispettate le condizioni riportate nel Programma di Prevenzione della Gravidanza:

- TOCTINO è indicato negli adulti per il trattamento dell'eczema cronico severo alle mani, resistente al trattamento con potenti corticosteroidi topici (vedere paragrafo 4.1 "Indicazioni terapeutiche").
- In tutte le pazienti donne deve essere valutato il potenziale per una gravidanza.
- Comprendi il rischio teratogeno.
- Comprendi la necessità di un rigoroso controllo a cadenza mensile.
- Comprendi ed accetti la necessità di una efficace prevenzione della gravidanza, senza interruzione, 1 mese prima dell'inizio del trattamento, per tutta la durata del trattamento e per 1 mese dopo la fine del trattamento. Deve essere usato almeno un metodo ad elevata efficacia contraccettiva (ad esempio, un metodo indipendente dall'utilizzatore) o due metodi complementari di prevenzione della gravidanza che dipendano dall'utilizzatore.
- Quando viene scelto il metodo contraccettivo devono essere valutate in ogni caso le circostanze individuali, coinvolgendo la paziente nella discussione, allo scopo di garantire il suo impegno e l'aderenza alle misure contraccettive scelte.
- Anche in caso di amenorrea, segua tutte le indicazioni per una efficace contraccezione.
- Sia informata e comprendi le potenziali conseguenze di una gravidanza e la necessità di un consulto medico tempestivo in caso di rischio di gravidanza o in caso di gravidanza.
- Comprendi la necessità e accetti di sottoporsi regolarmente a test di gravidanza prima di iniziare il trattamento, idealmente su base mensile durante il trattamento e 1 mese dopo la fine del trattamento.

- Dimostri di aver compreso i rischi e le necessarie precauzioni associati all'uso di alitretinoina.

Queste condizioni riguardano anche le donne al momento non sessualmente attive, a meno che il medico non ritenga che sussistano valide ragioni che indichino l'assenza di rischio di gravidanza.

Il medico prescrittore deve assicurarsi che:

- La paziente risponda ai requisiti per la prevenzione della gravidanza precedentemente elencati, compresa la conferma di un adeguato livello di comprensione.
- La paziente dimostri di aver compreso i requisiti sopra menzionati.
- La paziente capisca che deve utilizzare sistematicamente e utilizzare regolarmente un metodo di contraccezione altamente efficace (ad esempio un tipo indipendente dall'utilizzatore), o due metodi contraccettivi complementari di tipologia dipendente dall'utilizzatore, per almeno 1 mese prima dell'inizio del trattamento e che continui ad usare una efficace contraccezione durante tutto il periodo del trattamento e per almeno 1 mese dopo la fine del trattamento.
- Si siano ottenuti risultati negativi del test di gravidanza, prima, durante e 1 mese dopo la fine del trattamento. Le date e i risultati dei test di gravidanza devono essere documentati.

In caso di gravidanza in una donna trattata con alitretinoina, il trattamento deve essere interrotto e la paziente rinviata ad un medico specialista o esperto in teratologia per valutazione e consulto.

Se la gravidanza avviene dopo la sospensione del trattamento rimane un rischio di malformazioni severe a carico del feto. Tale rischio permane fino a quando il medicinale non sia stato completamente eliminato, ovvero entro un mese dalla sospensione del trattamento.

### **Prevenzione della gravidanza**

Le pazienti devono ricevere informazioni esaustive sulla prevenzione della gravidanza e deve essere fornita loro una consulenza sui metodi di contraccezione nel caso in cui non utilizzino alcun metodo efficace di prevenzione della gravidanza. Nel caso in cui il medico prescrittore non sia nella posizione di fornire suddette informazioni la paziente deve essere rinviata all'operatore sanitario idoneo.

Come requisito minimo, le pazienti potenzialmente a rischio di gravidanza devono usare almeno un metodo di contraccezione altamente efficace (ad esempio, un tipo indipendente dall'utilizzatore) o due metodi contraccettivi complementari di tipologia dipendente dall'utilizzatore. La contraccezione deve essere iniziata almeno 1 mese prima di iniziare il trattamento e proseguire per almeno 1 mese dopo la fine del trattamento con alitretinoina, anche in pazienti con amenorrea.

Quando viene scelto il metodo contraccettivo devono essere valutate in ogni caso le circostanze individuali, coinvolgendo la paziente nella discussione, allo scopo di garantire il suo impegno e l'aderenza alle misure contraccettive scelte.

### **Test di gravidanza**

In accordo con le normative locali, si raccomanda di eseguire, con supervisione medica, un test di gravidanza con sensibilità minima di 25 mUI/ml, come di seguito:

#### *Prima dell'inizio della terapia*

Almeno un mese dopo che la paziente abbia iniziato a far uso di un metodo contraccettivo, e subito prima (preferibilmente pochi giorni prima) della prima prescrizione, la paziente deve sottoporsi, con supervisione medica, ad un test di gravidanza. Il test deve garantire che la paziente non sia in gravidanza quando inizia il trattamento con alitretinoina.

### Visite di controllo

Le visite di controllo devono essere fissate a intervalli regolari, idealmente su base mensile. La necessità di ripetere mensilmente il test di gravidanza, con supervisione medica, deve essere determinata in base alla normativa locale sulla base dell'attività sessuale della paziente e di alterazioni recenti del ciclo mestruale (mestruazioni anomale, cicli saltati o amenorrea) e metodi di contraccezione. Ove indicato, occorre eseguire test di gravidanza di controllo nel giorno della visita di prescrizione o nei tre giorni precedenti a tale visita.

### Termine del trattamento

Un mese dopo il termine del trattamento, le donne devono sottoporsi ad un test di gravidanza finale.

### **Restrizioni della prescrizione e dispensazione**

La prescrizione di TOCTINO alle donne in età fertile deve idealmente essere limitata a 30 giorni di terapia al fine di supportare le regolari visite di controllo, ivi incluso il test di gravidanza e il monitoraggio. Il test di gravidanza, la prescrizione e la dispensazione di TOCTINO devono avvenire preferibilmente lo stesso giorno.

Queste visite di controllo mensili hanno lo scopo di assicurare che il test di gravidanza e il monitoraggio vengano effettuati e che la paziente non sia in stato di gravidanza prima di ricevere il successivo ciclo di terapia.

### **Pazienti di sesso maschile**

I dati disponibili suggeriscono che il livello di esposizione materna dal liquido seminale di alcuni pazienti che hanno ricevuto TOCTINO, non sia tale da essere associato agli effetti teratogeni di TOCTINO.

Sulla base di dati preclinici, la fertilità maschile può essere compromessa dal trattamento con TOCTINO (vedere paragrafo 5.3).

Occorre ricordare ai pazienti di sesso maschile che non devono condividere i propri medicinali con nessuno, in particolare con persone di sesso femminile.

### **Precauzioni aggiuntive**

I pazienti devono essere istruiti affinché non cedano questo medicinale ad altre persone e restituiscano le capsule inutilizzate al proprio farmacista alla fine del trattamento.

I pazienti non devono donare il sangue durante la terapia e per 1 mese dopo la sospensione del trattamento con alitretinoina a causa del potenziale rischio per il feto di una donna in gravidanza che dovesse ricevere tale sangue.

### **Materiale educativo**

Al fine di assistere medici prescrittori, farmacisti e pazienti nell'evitare l'esposizione del feto ad alitretinoina, il Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio deve fornire materiale educativo mirato a rafforzare le avvertenze sulla teratogenicità di alitretinoina, a fornire consigli sui metodi di contraccezione prima dell'inizio della terapia e a dare indicazioni sulla necessità di effettuare i test di gravidanza.

Il medico deve fornire a tutti i pazienti, sia di sesso maschile sia femminile, informazioni complete sul rischio teratogeno e sulle rigide misure di prevenzione della gravidanza, come specificato nel Programma di Prevenzione della Gravidanza.

### **Disturbi psichiatrici**

Depressione, peggioramento della depressione, ansia, tendenze aggressive, cambi dell'umore, sintomi psicotici e, molto raramente, ideazione suicidaria, tentativi di suicidio e suicidio sono stati riportati in pazienti trattati con retinoidi sistemici, inclusa alitretinoina (vedere paragrafo 4.8). Particolare attenzione

deve essere riservata a pazienti con una storia di depressione e tutti i pazienti devono essere monitorati per i segni della depressione e rinviati per un trattamento appropriato se necessario. Prima di iniziare il trattamento con TOCTINO e ad ogni visita in corso di terapia, ai pazienti devono essere chieste informazioni su eventuali disturbi psichiatrici, depressione o cambi dell'umore. I pazienti devono sospendere l'uso di TOCTINO se sviluppano depressione, cambi dell'umore, psicosi o aggressione. Tuttavia, l'interruzione del trattamento con TOCTINO, può non essere sufficiente per alleviare i sintomi e, di conseguenza, può essere necessaria una ulteriore valutazione psichiatrica o psicologica.

Al fine di identificare un deterioramento della salute mentale può essere utile avvisare la famiglia o gli amici.

### **Luce UV**

La terapia con retinoidi intensifica gli effetti della luce UV. Pertanto, i pazienti devono evitare una esposizione eccessiva alla luce solare e l'uso non controllato di lampade abbronzanti. Ove necessario, deve essere utilizzato un prodotto per la protezione solare con fattore di protezione pari almeno a SPF 15.

### **Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo**

Ai pazienti che manifestano secchezza della cute e delle labbra deve essere consigliato l'utilizzo di un unguento o di una crema idratante e l'utilizzo di un balsamo per le labbra.

### **Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo**

Il trattamento con altri retinoidi sistemici è stato associato ad alterazioni ossee, inclusi saldatura epifisaria prematura, iperostosi e calcificazione di tendini e legamenti.

Nei pazienti trattati con alitretinoina sono stati riscontrati mialgia, artralgia e aumento dei livelli sierici di creatinfosfochinasi.

### **Patologie dell'occhio**

Il trattamento con alitretinoina è stato associato a secchezza oculare. Solitamente i sintomi si risolvono dopo l'interruzione della terapia. La secchezza oculare può essere alleviata applicando un unguento oculare lubrificante o delle lacrime artificiali. Potrebbe verificarsi un'intolleranza alle lenti a contatto, per cui il paziente potrebbe essere costretto a portare gli occhiali durante il trattamento.

Il trattamento con retinoidi sistemici è stato associato ad opacità corneali e a cheratite. Nei pazienti trattati con alitretinoina è stata osservata una riduzione della visione notturna. Questi effetti solitamente si risolvono con l'interruzione del trattamento.

I pazienti che manifestano problemi visivi devono essere indirizzati ad un oculista. Potrebbe essere necessario sospendere il trattamento con l'alitretinoina.

### **Iperensione endocranica benigna**

Il trattamento con retinoidi sistemici, compresa l'alitretinoina, è stato associato a casi di insorgenza di ipertensione endocranica benigna, alcuni dei quali riguardavano l'uso concomitante di tetracicline (vedere paragrafo 4.3 e paragrafo 4.5). I segni e i sintomi dell'ipertensione endocranica benigna comprendono cefalea, nausea e vomito, disturbi della vista e papilledema. I pazienti che sviluppano segni di ipertensione endocranica benigna devono interrompere immediatamente l'assunzione di alitretinoina.

### **Metabolismo lipidico**

L'alitretinoina è stata associata a un aumento dei livelli di colesterolo e trigliceridi nel plasma. Devono essere monitorati i livelli sierici (a digiuno) di colesterolo e trigliceridi.

L'assunzione di alitretinoina deve essere interrotta nel caso in cui non sia possibile mantenere l'ipertrigliceridemia a un livello accettabile.

### **Pancreatite**

Il trattamento con TOCTINO deve essere interrotto se si manifestano sintomi di pancreatite (vedere paragrafo 4.8).

Livelli dei trigliceridi superiori a 800 mg/dl (9 mmol/l) sono associati a volte a pancreatite acuta, che può essere fatale.

### **Funzione tiroidea**

Nei pazienti trattati con alitretinoina sono state osservate alterazioni dei test di funzionalità tiroidea, più spesso identificate come una riduzione reversibile dei livelli dell'ormone stimolante la tiroide (TSH) e della T4 (tiroxina libera).

### **Patologie epatobiliari**

Il trattamento con altri retinoidi sistemici è stato associato ad aumenti transitori e reversibili delle transaminasi epatiche. In caso di persistente aumento dei livelli delle transaminasi, clinicamente rilevante, devono essere presi in considerazione la riduzione della dose o l'interruzione del trattamento.

### **Patologie gastrointestinali**

Il trattamento con retinoidi sistemici, compresa l'alitretinoina, è stato associato a malattia infiammatoria intestinale (inclusa ileite regionale) in pazienti senza disturbi intestinali pregressi. In caso di diarrea grave, occorre prendere in considerazione la diagnosi di malattia infiammatoria intestinale e interrompere immediatamente la terapia con alitretinoina.

### **Reazioni allergiche**

Sono stati segnalati rari casi di reazioni anafilattiche associate ai retinoidi sistemici, in alcuni casi dopo precedente esposizione topica ai retinoidi. Casi di reazioni allergiche cutanee non sono segnalati frequentemente. Sono stati segnalati casi gravi di vasculite allergica spesso con porpora (ecchimosi e chiazze rosse) alle estremità e con interessamento extracutaneo. Le reazioni allergiche gravi richiedono l'interruzione della terapia ed un accurato monitoraggio del paziente.

### **Pazienti a rischio elevato**

Nei pazienti con diabete, obesità, fattori di rischio cardiovascolare o con disturbi del metabolismo lipidico, in trattamento con alitretinoina, possono essere necessari controlli più frequenti dei valori dei lipidi plasmatici e/o della glicemia.

### **Sorbitolo**

Le capsule di TOCTINO contengono sorbitolo. I pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al fruttosio non devono assumere questo medicinale.

## **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

### **Interazioni farmacocinetiche**

L'alitretinoina è metabolizzata dal citocromo P450 (CYP) 2C9, CYP2C8, CYP3A4 e subisce isomerizzazione.

Trattamenti concomitanti che possono influenzare la farmacocinetica dell'alitretinoina

La co-somministrazione di inibitori del CYP3A4, come il ketoconazolo, aumenta i livelli plasmatici di alitretinoina e pertanto deve essere presa in considerazione una riduzione della dose a 10 mg. Non sono stati effettuati studi di interazione con altri inibitori del CYP3A4.

Una riduzione della dose a 10 mg deve essere presa in considerazione quando l'alitretinoina è co-somministrata con potenti inibitori del CYP2C9 (es. fluconazolo, miconazolo, oxandrolone) o potenti inibitori del CYP2C8 (es. gemfibrozil).

La simvastatina non influenza la farmacocinetica dell'alitretinoina.

Non sono state osservate interazioni farmacocinetiche quando l'alitretinoina è stata co-somministrata con ciclosporina.

Effetto dell'alitretinoina sulla farmacocinetica di trattamenti concomitanti.

L'alitretinoina può aumentare l'esposizione dei substrati del CYP2C8; pertanto la co-somministrazione con l'amiodarone (un substrato del CYP2C8 con una lunga emivita e un basso indice terapeutico) non è raccomandata. Si deve esercitare cautela se l'alitretinoina è co-somministrata con altri medicinali che sono substrati del CYP2C8 (es. paclitaxel, rosiglitazone, repaglinide).

Sono state osservate riduzioni <25% dei livelli plasmatici di simvastatina e acido simvastatinico quando co-somministrati con alitretinoina. Non sono stati effettuati studi di interazione con altri farmaci simili.

L'alitretinoina non influenza la farmacocinetica del ketoconazolo o della ciclosporina.

#### **Interazioni farmacodinamiche**

L'assunzione concomitante di vitamina A o di altri retinoidi deve essere evitata per il rischio di insorgenza di ipervitaminosi A.

Sono stati riferiti casi di ipertensione endocranica benigna (pseudotumor cerebri) con l'uso concomitante di retinoidi e tetracicline. Pertanto, il trattamento concomitante con le tetracicline deve essere evitato (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

#### **Gravidanza**

La gravidanza è una controindicazione assoluta al trattamento con TOCTINO (vedere paragrafo 4.3). Nel caso in cui, nonostante le misure precauzionali, si verifichi una gravidanza durante il trattamento con TOCTINO o nel corso del mese successivo all'interruzione della terapia, c'è un rischio molto elevato di malformazioni gravi e serie del feto.

L'alitretinoina è un retinoide e pertanto è un potente teratogeno. Le malformazioni fetali associate all'esposizione ai retinoidi comprendono anomalie del sistema nervoso centrale (idrocefalo, malformazione/anomalie cerebellari, microcefalia), dismorfismo facciale, palatoschisi, anomalie dell'orecchio esterno (assenza dell'orecchio esterno, canali uditivi esterni piccoli o assenti), anomalie oculari (microftalmia), anomalie cardiovascolari (malformazioni del cono-tronco, come la tetralogia di Fallot, trasposizione dei grossi vasi, difetti del setto), anomalia del timo e anomalie delle paratiroidi. È presente anche un'aumentata incidenza di aborto spontaneo (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

#### **Allattamento**

L'alitretinoina è altamente lipofila, pertanto il suo passaggio nel latte materno è molto probabile. A causa del rischio potenziale per il bambino esposto, l'uso di alitretinoina è controindicato nelle donne che allattano.

#### **Fertilità**

Piccole quantità di alitretinoina (sopra i livelli endogeni) sono state rilevate nel liquido seminale di alcuni volontari sani che hanno ricevuto dosi pari a 40 mg di alitretinoina e non è previsto accumulo del farmaco nel liquido seminale. Assumendo un completo assorbimento vaginale, queste quantità avrebbero un effetto trascurabile sui livelli plasmatici della partner o del feto e quindi ciò non costituirebbe un rischio per il feto se la partner è in gravidanza. Sulla base di studi preclinici, la fertilità nel maschio potrebbe essere compromessa dal trattamento con TOCTINO (vedere paragrafo 5.3).

### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Nei pazienti trattati con alitretinoina e altri retinoidi si sono verificati casi di riduzione della visione notturna. I pazienti devono essere informati di questa possibile evenienza e avvertiti di prestare attenzione durante la guida o l'uso di macchinari.



#### 4.8 Effetti indesiderati

La sicurezza e l'efficacia di TOCTINO in pazienti con eczema cronico severo alle mani (Chronic hand eczema o CHE) non responsivi al trattamento con corticosteroidi topici potenti è stata stabilita in due studi clinici, randomizzati, in doppio cieco, controllati verso placebo (vedere paragrafo 5.1).

Le reazioni avverse più frequenti (ADR) osservate nel corso della terapia con alitretinoina sono: cefalea (30 mg: 23,9%; 10 mg: 10,8%), eritema (30mg:5,5%; 10mg:1,7%), nausea (30mg: 5,1%; 10mg: 2,4%), vampate di calore (30 mg: 5,9%, 10 mg: 1,6% ) e alterazione di parametri ematici consistenti in aumento dei livelli dei trigliceridi (30 mg: 35,4%; 10 mg: 17,0% ), aumento del colesterolo (30 mg: 27,8%; 10 mg 16,7%), diminuzione dei livelli dell'ormone stimolante la tiroide (TSH, 30 mg: 8,4%, 10 mg: 6,0%) e diminuzione dei livelli di T4 libero (30 mg: 10,5%; 10 mg: 2,9%). Queste reazioni avverse sono reversibili e dose - dipendenti e pertanto possono essere alleviate riducendo la dose.

Agenzia Italiana del Farmaco

	<b>Molto comune</b> (≥ 1/10)	<b>Comune</b> (≥ 1/100, < 1/10)	<b>Non comune</b> (≥ 1/1.000, < 1/100)	<b>Raro</b> (≥ 1/10.000, < 1/1.000)	<b>Molto raro</b> (<1/10000)	<b>Non nota</b>
<b>Patologie del sistema emolinfopoietico</b>		Anemia, aumento della capacità di legare il ferro, diminuzione dei monociti; aumento dei trombociti				
<b>Disturbi del sistema immunitario</b>						Reazioni anafilattiche, ipersensibilità
<b>Patologie endocrine</b>		Diminuzione del TSH, diminuzione della T4 libera				
<b>Disturbi psichiatrici</b>				Depressione, peggioramento della depressione, tendenze aggressive, ansia, cambi dell'umore	Suicidio, tentativo di suicidio, ideazione suicida, disturbi psicotici, comportamento anomalo	
<b>Patologie del sistema nervoso</b>	Cefalea	Capogiri		Iperensione e intracranica benigna		
<b>Patologie dell'occhio</b>		Congiuntivite, secchezza oculare, irritazione oculare	Visione offuscata, cataratta			Diminuzione della visione notturna
<b>Patologie dell'orecchio e del labirinto</b>		Tinnito				
<b>Patologie vascolari</b>		Vampate di calore, ipertensione		Vasculite		
<b>Patologie respiratorie,</b>			Epistassi			

	<b>Molto comune</b> (≥ 1/10)	<b>Comune</b> (≥ 1/100, < 1/10)	<b>Non comune</b> (≥ 1/1.000, < 1/100)	<b>Raro</b> (≥ 1/10.000, < 1/1.000)	<b>Molto raro</b> (<1/10000)	<b>Non nota</b>
<b>toraciche e mediastiniche</b>						
<b>Patologie gastrointestinali</b>		Nausea, secchezza delle fauci, vomito	Dispepsia			Malattia infiammatoria intestinale
<b>Patologie epatobiliari</b>		Aumento delle transaminasi <sup>1)</sup>				
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>		Secchezza della cute, labbra secche, cheilite, eczema <sup>1)</sup> , dermatite <sup>1)</sup> , eritema, alopecia	Prurito, eruzione cutanea, esfoliazione e della cute eczema asteatotico	Disturbi a carico delle unghie, reazioni di fotosensibilità, modifiche della struttura dei capelli		
<b>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</b>		Artralgia <sup>1)</sup> , mialgia <sup>1)</sup>	Esostosi (iperostosi), spondilite anchilosante			
<b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</b>		Fatica				Edema periferico
<b>Esami diagnostici</b>	Ipertrigliceridemia, diminuzione della lipoproteina ad alta densità, ipercolesterolemia.	Aumento della creatinina fosfochinasi				

<sup>1)</sup> L'incidenza complessiva di reazioni avverse non è stata superiore a quella osservata nel gruppo corrispondente trattato con il placebo.

I seguenti eventi avversi non sono stati osservati negli studi clinici con l'alitretinoina, ma sono stati osservati con altri retinoidi: diabete mellito, cecità per i colori (deficienze della visione a colori) e intolleranza alle lenti a contatto (vedere paragrafo 4.4).

Alterazioni della mineralizzazione ossea e calcificazioni extra-ossee sono state associate al trattamento con retinoidi sistemici. Negli studi clinici con l'alitretinoina sono state riportate frequentemente alterazioni degenerative della colonna vertebrale e calcificazioni dei legamenti in pazienti affetti da eczema cronico alle

mani prima del trattamento (livello basale), con progressione minore in un esiguo numero di pazienti durante il trattamento. Queste osservazioni erano in linea con i processi degenerativi legati all'invecchiamento. Le valutazioni della densità ossea (DXA) non indicavano un effetto dose-dipendente sulla mineralizzazione ossea.

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta di segnalazione all'indirizzo "www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa".

## **4.9 Sovradosaggio**

L'alitretinoina è un derivato della vitamina A. L'alitretinoina è stata somministrata in studi clinici oncologici a dosi oltre 10 volte superiori alla dose terapeutica somministrata per l'eczema cronico alle mani. Gli effetti indesiderati osservati erano in linea con la tossicità dei retinoidi e includevano cefalea grave, diarrea, rossore facciale, ipertrigliceridemia. Questi effetti erano reversibili.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: Altri dermatologici

Codice ATC: D11AH04

#### **Meccanismo di azione**

L'azione farmacologica dei retinoidi può essere spiegata mediante i loro effetti su proliferazione cellulare, differenziazione cellulare, apoptosi, angiogenesi, cheratinizzazione, secrezione sebacea e immunomodulazione. A differenza di altri retinoidi, che sono agonisti specifici dei recettori RAR o RXR, l'alitretinoina si lega ai membri di entrambe le famiglie di recettori. Il meccanismo d'azione dell'alitretinoina nell'eczema cronico delle mani non è noto. L'alitretinoina ha dimostrato effetti immunomodulatori e antiinfiammatori importanti per l'infiammazione della cute. L'alitretinoina sopprime le chemochine che sono coinvolte nel reclutamento dei leucociti ai siti di infiammazione cutanea, riduce la proliferazione dei linfociti T e delle cellule presentanti l'antigene e inibisce l'effetto sulla differenziazione cellulare. I legandi dei recettori CXCR3 e le chemochine CCL20, espressi nelle lesioni epidermiche eczematose, sono regolati verso il basso dall'alitretinoina nei cheratinociti stimolati dalla citochina e nelle cellule endoteliali dermiche. Inoltre, l'alitretinoina sopprime l'espansione dei sottoinsiemi di leucociti attivati dalla citochina e delle cellule presentanti l'antigene.

È stato osservato che negli esseri umani l'alitretinoina ha solo una minima influenza sulla secrezione di sebo.

#### **Efficacia clinica**

La sicurezza e l'efficacia di TOCTINO in pazienti affetti da eczema cronico severo alle mani (Chronic hand eczema o CHE) non responsivi al trattamento con potenti corticosteroidi topici è stata valutata in due studi di fase 3, randomizzati, in doppio cieco, controllati verso placebo.

L'obiettivo primario in questi studi era la valutazione della percentuale di pazienti che hanno ottenuto risposte di valutazione globale dei medici (Physicians Global Assessment o PGA) comprese fra mani guarite o quasi guarite al termine della terapia (vedere Tabella 1). La durata del trattamento è stata da 12 a 24 settimane.

Lo studio BAP00089 (BACH) è stato condotto in Europa e Canada e includeva 1032 pazienti affetti da CHE severo che non rispondevano o avevano risposte temporanee (miglioramento iniziale e peggioramento della malattia nonostante il trattamento continuo) a potenti corticosteroidi topici o erano intolleranti a potenti

corticosteroidi topici. Sono stati inclusi tutti i fenotipi di CHE; circa il 30% dei pazienti aveva solo CHE ipercheratosico, tuttavia la maggior parte dei pazienti aveva fenotipi multipli. Praticamente tutti i pazienti presentavano segni di infiammazione cutanea, consistente in eritema e/o vescicole. Il trattamento con alitretinoina ha portato a una percentuale significativamente superiore di pazienti con mani guarite/quasi guarite, rispetto al placebo. La risposta è stata dose-dipendente (vedere Tabella 1).

Gli obiettivi secondari includevano la percentuale di responders parziali (pazienti che hanno ottenuto almeno un modesto miglioramento della malattia), tempo di risposta (ottenimento di mani guarite o quasi del tutto guarite), riduzione del punteggio totale dei sintomi delle lesioni modificato (mTLSS), la valutazione globale della gravità della malattia effettuata dal paziente (Patient global assessment o PaGA) e la riduzione dell'entità della malattia (vedere Tabella1).

Il secondo studio, BAP001346 (HANDEL) è stato condotto negli USA e includeva 596 pazienti con CHE severo che non rispondevano o avevano risposte temporanee (miglioramento iniziale e peggioramento della malattia nonostante il trattamento continuo) a potenti corticosteroidi topici o erano intolleranti a potenti corticosteroidi topici. I soggetti sono stati considerati non responsivi se presentavano CHE severo dopo almeno 2 settimane di trattamento con un corticosteroide molto potente durante un periodo di run-in di 16 settimane. Tutti i fenotipi di CHE sono stati inclusi.

Gli obiettivi secondari includevano una stima media del tempo di risposta (tempo dall'inizio del trattamento dello studio randomizzato alla prima valutazione PGA di guarigione o quasi guarigione), la riduzione del punteggio totale dei sintomi delle lesioni modificato (mTLSS), la valutazione globale della gravità della malattia (PaGA) effettuata dal paziente e la riduzione dell'entità della malattia al termine della malattia (vedere Tabella 1).

**Tabella 1 Risultati: Obiettivi primari e principali obiettivi secondari**

Obiettivo primario	BAP00089 (BACH)			BAP01346 (HANDEL)	
	10 mg	30 mg	Placebo	30 mg	Placebo
<b>Popolazione ITT</b>	N = 418	N = 409	N = 205	N = 298	N = 298
<b>PGA al termine del trattamento n (%)</b>					
Risposta Totale	115 (27,5%)	195 (47,7%)	34 (16,6%)	118 (39,6%)	44 (14,8%)
Guarito	39 (9,3%)	90 (22,0%)	6 (2,9%)	58 (19,5%)	14 (4,7%)
Quasi guarito	76 (18,2%)	105 (25,7%)	28 (13,7%)	60 (20,1%)	30 (10,1%)
Rispetto al placebo <sup>a</sup>	P = 0,004	P <0,001	NA	P <0,001	NA
<b>Obiettivi secondari</b>					
<b>PaGA al termine del trattamento n (%)</b>					
Guarito o quasi guarito	101 (24,2%)	163 (39,9%)	31 (15,1%)	117 (39,3%)	41 (13,8%)
Rispetto al placebo <sup>a</sup>	P = 0,013	P <0,001	NA	P <0,001	NA
<b>Cambiamento della percentuale dal mTLSS basale al termine del trattamento</b>					
Media (STD)	-50,79 (36,13)	-60,80 (38,58)	-37,30 (37,65)	-53,99 (40,16)	-29,86 (37,83)
Mediana	-56,25	-75,0	-38,68	-67,70	-24,40
Min-Max	-100 – 66,7	-100 – 175	-100 – 72,7	-100 – 60	-100 – 63,6
Rispetto al placebo <sup>b</sup>	P <0,001	P <0,001	NA	P <0,001	NA
<b>Cambiamento della percentuale dall'entità della malattia basale al termine del trattamento</b>					
Media (STD)	-40,01 (49,57)	-54,15 (46,89)	-31,93 (45,56)	-46,56 (53,75)	-24,20 (48,21)

Mediana	-50,0	-75,0	-33,33	-62,50	-18,20
Min – Max	-100 – 200	-100 – 140	-100 – 130	-100 – 166,7	-100 – 140
Rispetto al placebo <sup>b</sup>	P = 0,016	P <0,001	NA	P <0,001	NA
<b>Tempo medio di risposta per responders al termine del trattamento</b>					
Mediana (giorni)	115,0	85,0	141	65,0	117,0
Rispetto al placebo <sup>c</sup>	P = 0,01	P <0,001	NA	P <0,001	NA
<b>Grado di risposta parziale (malattia eliminata, quasi eliminata o alleviata)</b>					
N (%)	207 (49,5%)	254 (62,1%)	74 (36,1%)	NA	NA

a: Dai test chi-quadrato corretti per la continuità con il metodo pairwise rispetto a placebo basati sulla proporzione di responders.

b: dal test Kruskal Wallis non parametrico rispetto a placebo basato sul cambiamento medio dal valore basale.

c: dal test Log Rank rispetto a placebo basato sul tempo medio di risposta.

#### Durata del trattamento

Un'analisi longitudinale dose-risposta di studi di fase 3 (BAP00089, BAP001346, & BAP00091 – Coorte A) ha mostrato che quando i soggetti avevano mani guarite o quasi guarite, non c'era correlazione tra la durata del trattamento e la probabilità di ricaduta. Pertanto, l'interruzione della terapia è raccomandata in pazienti che hanno ottenuto mani guarite o quasi del tutto guarite prima delle 24 settimane (vedere paragrafo 4.2). Negli studi clinici pre-registrativi il 67% dei soggetti che ha risposto al trattamento con alitretinoina non torna allo stato di malattia grave 24 settimane dopo l'interruzione del trattamento e pertanto non potrebbe essere candidato nuovamente al trattamento durante quel periodo di tempo.

#### Ripresa del trattamento

Uno studio sulla ripresa del trattamento (BAP00091-Coorte A) ha esaminato l'efficacia e la sicurezza di un secondo ciclo di trattamento in pazienti che avevano precedentemente risposto al trattamento nello studio BAP00089, ma che avevano mostrato recidiva. I pazienti sono stati randomizzati alla stessa dose che avevano ricevuto nel trattamento iniziale (10 mg o 30 mg) o a placebo secondo un rapporto 2:1 (N=70 alitretinoina, N=47 placebo). I risultati suggeriscono che i pazienti che avevano precedentemente risposto al trattamento con alitretinoina possono beneficiare della ripresa del trattamento.

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

### Assorbimento

L'alitretinoina è un composto con una bassa solubilità, bassa permeabilità e con una bassa e variabile biodisponibilità.

L'alitretinoina non è assorbita completamente nel tratto gastrointestinale a digiuno. L'esposizione sistemica viene aumentata significativamente (>2 volte) quando assunta con un pasto ad alto contenuto di grassi.

Dati ottenuti da studi in vitro sul sistema gastrointestinale suggeriscono che la quantità di alitretinoina disponibile per l'assorbimento si differenzia con l'assunzione di grassi (quando assunta con un pasto con circa il 25% di grassi, la quantità disponibile per l'assorbimento è minore di quando è assunta con un pasto con il ~ 40% o ~ 60% di grassi). Pertanto, l'alitretinoina deve essere somministrata con un pasto principale una volta al giorno, preferibilmente alla stessa ora del giorno per massimizzare l'esposizione.

Dopo la somministrazione di 30mg di alitretinoina una volta al giorno con un pasto contenente circa il 40% di grassi, la  $T_{max}$  mediana è di 4 ore, la  $C_{max}$  media è di 177 ng/mL, e la  $AUC_{(0-\tau)}$  media è di 405 ng\*h/mL. I picchi di concentrazione plasmatica ( $C_{max}$ ) e di esposizione (AUC) dell'alitretinoina aumentano con l'incremento della singola dose in un range da 5 a 150 mg. I valori dell'AUC dell'alitretinoina aumentano proporzionalmente con la dose per le dosi giornaliere di 10 mg a 30 mg. La  $C_{max}$  dell'alitretinoina può aumentare meno che proporzionalmente con l'aumento della dose.

## **Distribuzione**

L'alitretinoina si lega per il 99,1% alle proteine plasmatiche. Il volume di distribuzione dell'alitretinoina è stato stimato essere superiore a quello extracellulare (>14L), ma inferiore all'acqua corporea totale.

## **Metabolismo**

L'alitretinoina viene metabolizzata da CYP2C9, CYP2C8, e dagli isoenzimi CYP3A4 per formare la 4-ossi-alitretinoina. Entrambi i composti subiscono isomerizzazione in tretinoina (o isotretinoina) e i loro 4-ossimetaboliti. Dopo somministrazione orale dell'alitretinoina, la 4-ossi-alitretinoina è il principale metabolita attivo circolante osservato con un AUC che rappresenta più del 70% dell'AUC del farmaco originario. Gli isomeri dell'alitretinoina (tretinoina, isotretinoina) e la 4-ossi-alitretinoina (4-ossi-tretinoina e 4-ossi-isotretinoina) rappresentano meno del 12% dell'esposizione al farmaco originario. La 4-ossi-alitretinoina viene ulteriormente glucuronidata ed eliminata nell'urina.

Non ci sono consistenti cambiamenti tempo-dipendenti (né induzione né accumulo) nella farmacocinetica dell'alitretinoina o dei suoi metaboliti misurabili.

## **Eliminazione**

L'alitretinoina è un retinoide endogeno. Le concentrazioni di alitretinoina ritornano a livelli endogeni entro 2 - 3 giorni dopo il termine del trattamento.

L'escrezione di una dose di alitretinoina radiomarcata è stata completa, con approssimativamente il 94% della dose recuperata entro 14 giorni. Il materiale radiomarcato è stato eliminato principalmente nelle urine sotto forma di metaboliti (63%, con meno dell'1% come farmaco originario non modificato), con una percentuale più piccola (circa il 30%, con 1% come farmaco originario non modificato) nelle feci. Il composto di escrezione più abbondante è il glucuronide della 4-ossi-alitretinoina che ammonta al 6,5% della dose nelle urine.

L'emivita di eliminazione è mediamente 9 ore per alitretinoina e 10 ore per 4-ossi-alitretinoina.

## **Farmacocinetica in popolazioni speciali**

La farmacocinetica dell'alitretinoina e dei suoi metaboliti misurabili in popolazioni speciali (obesità, genere, età, e compromissione renale) sono state valutate in uno studio con 32 soggetti con CHE da moderato a grave che hanno ricevuto alitretinoina da 12 a 24 settimane. Queste analisi hanno mostrato:

### **Obesità**

Un elevato peso corporeo o indice di massa corporea (BMI) non causa cambiamenti clinicamente significativi nell'esposizione ad alitretinoina o a 4-ossi-alitretinoina.

### **Genere**

Non ci sono differenze clinicamente significative correlate al genere nell'AUC e nella  $C_{max}$  dell'alitretinoina o della 4-ossi-alitretinoina.

### **Anziani**

Anche se i dati farmacocinetici in soggetti anziani sono limitati (n=6 sopra i 60 anni di età e n=3 sopra i 65 anni di età), non sembra esserci una correlazione tra l'aumento dell'età e l'AUC o la  $C_{max}$  dose-normalizzata dell'alitretinoina o della 4-ossi-alitretinoina.

Un modello longitudinale dose-risposta da studi di efficacia clinica mostra che i soggetti anziani (n=126) hanno una risposta più precoce e più pronunciata al trattamento e meno probabilità di ricadute, ma hanno più probabilità di manifestare livelli elevati di trigliceridi dopo 12 - 16 settimane di trattamento.

### **Compromissione renale**

Mentre non sono disponibili dati farmacocinetici in soggetti con compromissione renale moderata, la farmacocinetica dell'alitretinoina non è influenzata dalla compromissione renale lieve, con un AUC media di 342 (intervallo:237-450) e 312 (195-576) ng\*h/mL in quelli con una clearance della creatinina stimata in 60-90 mL/min (n=8) o > 90 mL/min (n=23), rispettivamente normalizzati ad una dose di alitretinoina di 30 mg.

La  $C_{max}$  e l' $AUC_{(0-tau)}$  della 4-ossi-alitretinoina possono essere leggermente più elevate in soggetti con lieve compromissione renale, anche se l'effetto è minimo (< 20%).

Non sono disponibili dati in soggetti con compromissione renale grave ( $CrCl < 30$  mL/min) o patologie renali allo stadio terminale.

#### Compromissione epatica

Uno studio di farmacocinetica condotto su 8 soggetti con cirrosi epatica e Child-Pugh Class A (lieve, n=6) o B (moderata, n=2) e su 8 soggetti sani di pari genere, età, altezza e peso mostra che non ci sono differenze clinicamente rilevanti tra pazienti con compromissione epatica e soggetti sani nella  $C_{max}$  (media  $\pm$  deviazione standard [DS]:  $101 \pm 40$  ng/mL vs  $144 \pm 40$  ng/mL, rispettivamente) o nell' $AUC$  (media $\pm$ DS:  $248 \pm 116$  ng/mL vs  $314 \pm 86$  ng/mL, rispettivamente) dell'alitretinoina. La  $C_{max}$  (media  $\pm$  DS:  $30 \pm 20$  ng/mL vs  $56 \pm 25$  ng/mL, rispettivamente) o l' $AUC$  (media $\pm$ DS:  $162 \pm 82$  ng/mL vs  $219 \pm 49$  ng/mL, rispettivamente) della 4-ossi-alitretinoina sono inferiori in pazienti con compromissione epatica.

Non sono disponibili dati in soggetti con compromissione epatica grave e i dati in pazienti con compromissione epatica moderata sono limitati.

La cinetica dell'alitretinoina non è stata studiata in pazienti sotto i 18 anni.

### 5.3 Dati preclinici di sicurezza

#### Tossicità acuta

Come per gli altri retinoidi, la tossicità acuta dell'alitretinoina nel topo e nel ratto è risultata bassa. La DL50 dopo somministrazione intraperitoneale è stata >4000 mg/kg dopo 24 ore e di 1400 mg/kg dopo 10 giorni. La DL50 approssimativa dopo somministrazione orale nel ratto è stata 3000 mg/kg.

#### Tossicità cronica

L'alitretinoina è stata valutata in studi a lungo termine fino a 9 mesi nel cane e 6 mesi nel ratto. I segni di tossicità erano in relazione alla dose e si sono manifestati a concentrazioni del farmaco simili alla concentrazione terapeutica nell'uomo basata sull' $AUC$ . Gli effetti erano caratteristici per i retinoidi (coerenti con l'ipervitaminosi A) ed erano generalmente reversibili spontaneamente.

#### Teratogenicità

Come altri retinoidi, è stato dimostrato che l'alitretinoina è teratogena in vitro e in vivo.

A causa del potenziale teratogeno dell'alitretinoina, le donne in età fertile devono rispettare severe misure di prevenzione della gravidanza durante e nel mese successivo alla terapia con alitretinoina (vedere paragrafo 4.3 "Controindicazioni", paragrafo 4.4 "Avvertenze e precauzioni speciali per l'uso" e paragrafo 4.6 "Gravidanza e allattamento").

#### Fertilità

L'alitretinoina è stata valutata in uno studio sulla fertilità e sullo sviluppo embrionale precoce nel ratto. La dose più alta utilizzata, che ha raggiunto concentrazioni plasmatiche simili a quelle osservate negli umani, non ha determinato effetti sui parametri riproduttivi.

Come per gli altri retinoidi sono stati osservati effetti reversibili sugli organi riproduttivi maschili in animali da esperimento, come disturbi alla spermatogenesi e lesioni degenerative associate dei testicoli. Il margine di sicurezza nel cane rispetto al livello di non tossicità per gli organi riproduttivi maschili era di 1-6 per la dose umana di 30 mg.

#### Mutagenicità

Nei test in vitro o in vivo, l'alitretinoina si è dimostrata essere non mutagena.



## **Carcinogenicità**

L'alitretinoina è stata valutata in studi di carcinogenicità della durata di 2 anni nel ratto e nel topo. La tossicità specifica dei retinoidi correlata alla dose è stata riscontrata alle dosi più alte, ma non è stato notato alcun potenziale cancerogeno.

## **Fototossicità**

È stato notato che l'alitretinoina è fototossica *in vitro* e *in vivo*.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

#### **Contenuto della capsula:**

Olio di semi di soia, raffinato  
Olio di semi di soia, parzialmente idrogenato  
Trigliceridi a catena media  
Cera d'api, gialla  
all-rac- $\alpha$ -tocoferolo

#### **Rivestimento della capsula:**

Gelatina  
Glicerolo  
Sorbitolo, liquido (non cristallizzato)  
Acqua purificata  
Ferro ossido, rosso (E172)  
Ferro ossido, nero (E172)

Gelatina  
Glicerolo  
Sorbitolo, liquido (non cristallizzato)  
Acqua purificata  
Ferro ossido, rosso (E172)  
Ferro ossido, giallo (E172)

### **6.2 Incompatibilità**

Non applicabile

### **6.3 Periodo di validità**

3 anni

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C. Conservare nella confezione originale. Tenere il blister nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Blister in PVC/PE/PVDC/Alluminio o COC (copolimero cicloolefinico)/Alluminio.  
Confezione da 30 capsule molli.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

#### **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Stiefel Laboratories Legacy (Ireland) Ltd.  
Finisklin Business Park  
Sligo, Irlanda

Rappresentante legale: GlaxoSmithKline S.p.A., Via A. Fleming, 2 – 37135 Verona (Italia)

#### **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

TOCTINO "10 Mg Capsule Molli" 30 Capsule in blister Pvc/Pe/Pvdc/Al - A.I.C. n. 038849016

TOCTINO "10 Mg Capsule Molli" 30 Capsule in blister Coc/Al - A.I.C. n. 038849028

TOCTINO "30 Mg Capsule Molli" 30 Capsule in blister Pvc/Pe/Pvdc/Al - A.I.C. n. 038849030

TOCTINO "30 Mg Capsule Molli" 30 Capsule in blister Coc/Al - A.I.C. n. 038849042

#### **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 23 Aprile 2010

Data dell'ultimo rinnovo: 30 Luglio 2013

#### **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**