

FICHA TÉCNICA

ADVERTENCIA TRIÁNGULO NEGRO

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Alitretinoína Dr. Reddys 30 mg cápsulas blandas EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada cápsula blanda contiene 30 mg de alitretinoína.

Excipientes con efecto conocido:

Cada cápsula contiene 256,3 mg de aceite de soja y un máximo de 40,2 mg de sorbitol.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsulas blandas

Cápsulas de gelatina blanda, rojo amarronado, ovaladas, de aproximadamente 13 mm de longitud y 8 mm de ancho, impresas con “R7” en tinta blanca.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Alitretinoína Dr. Reddys está indicado en adultos con eccema crónico grave de las manos que no responde al tratamiento con corticosteroides tópicos potentes.

Los pacientes cuyo eccema tenga características predominantemente hiperqueratósicas, tienen más probabilidad de responder al tratamiento que aquellos en los que el eccema se presenta como eccema dishidrótico (ver sección 5.1).

4.2 Posología y forma de administración

Alitretinoína solo debe ser prescrito por dermatólogos, o médicos con experiencia en el uso de retinoides sistémicos, que comprendan plenamente los riesgos de la terapia con retinoides sistémicos y los requisitos de monitorización. Cuando se prescriba alitretinoína a mujeres en edad fértil, las recetas se deben limitar a 30 días de tratamiento, y para continuar el tratamiento, se necesitará una nueva receta. Lo ideal es que las pruebas de embarazo, la prescripción de la receta y la dispensación de alitretinoína tengan lugar en el mismo día. La dosis recomendada de alitretinoína es de 10 mg o 30 mg una vez al día.

La dosis de inicio recomendada para alitretinoína es de 30 mg una vez al día. Se puede considerar una reducción de la dosis a 10 mg una vez al día en pacientes con reacciones adversas intolerables con la dosis de 30 mg. En los estudios de dosis con dosis diarias de 10 mg y 30 mg, ambas dosis consiguieron eliminar la enfermedad. La dosis de 30 mg ofreció una respuesta más rápida y una tasa de respuesta mayor. La dosis diaria de 10 mg se asoció a menos reacciones adversas (ver sección 5.1).

Para dosis no realizables/practicables con este medicamento, se encuentran disponibles otras concentraciones de medicamentos que contienen alitretinoína.

Duración del tratamiento

Se puede administrar un ciclo de tratamiento de alitretinoína durante 12 a 24 semanas, dependiendo de la respuesta. Se recomienda la interrupción del tratamiento en pacientes que han conseguido manos libres o casi libres de lesiones antes de 24 semanas (ver sección 5.1). También se debe considerar la interrupción del tratamiento en pacientes en los que la gravedad de la enfermedad persiste después de las 12 semanas iniciales de tratamiento continuo.

Repetición del tratamiento

En caso de recidiva, los pacientes pueden beneficiarse de ciclos adicionales de tratamiento con alitretinoína (ver sección 5.1).

Forma de administración

Las cápsulas deben tomarse con una comida principal, una vez al día, preferiblemente a la misma hora cada día (ver sección 5.2).

alitretinoína no debe prescribirse si el eccema del paciente puede controlarse de forma adecuada con medidas estándar, incluyendo protección de la piel, evitando la presencia de alérgenos y agentes irritantes y mediante el tratamiento con corticosteroides tópicos potentes.

Población pediátrica

No se recomienda el uso de alitretinoína en niños menores de 18 años.

Insuficiencia renal

alitretinoína está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal grave o terminal (ver sección 4.3).

Debido a la insuficiencia de datos, no se recomienda el uso de alitretinoína en pacientes con insuficiencia renal moderada (ver sección 5.2).

No es necesario el ajuste de dosis o de su frecuencia en pacientes con insuficiencia renal leve (ver sección 5.2).

Insuficiencia hepática

Alitretinoína está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática (ver sección 4.3).

Pacientes de edad avanzada

No es necesario el ajuste de dosis o de su frecuencia en pacientes mayores de 65 años (ver sección 5.2).

4.3 Contraindicaciones

El embarazo está totalmente contraindicado cuando se está en tratamiento con Alitretinoína Dr. Reddys (ver sección 4.6).

Alitretinoína Dr. Reddys está contraindicado en mujeres en edad fértil, a no ser que se cumplan todas las condiciones del Plan de Prevención del Embarazos (ver sección 4.4).

Alitretinoína Dr. Reddys está contraindicado durante la lactancia materna.

Este medicamento contiene aceite de soja. No debe utilizarse en caso de alergia al cacahuete o a la soja.

Alitretinoína Dr. Reddys está también contraindicado en pacientes:

- Con hipersensibilidad a alitretinoína, a otros retinoides o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Con insuficiencia hepática
- Con insuficiencia renal grave
- Con hipercolesterolemia no controlada
- Con hipertrigliceridemia no controlada
- Con hipotiroidismo no controlado
- Con hipervitaminosis A

- Que reciben un tratamiento concomitante con tetraciclinas (ver sección 4.5).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Efectos teratogénicos

Alitretinoína Dr. Reddys es un potente inductor teratógeno humano que induce con alta frecuencia defectos de nacimiento graves y amenazantes para la vida.

Alitretinoína Dr. Reddys está estrictamente contraindicado en:

- Mujeres embarazadas
- Mujeres en edad fértil a menos que cumplan todas las condiciones del Plan de Prevención de Embarazos

Plan de Prevención de Embarazos

Este medicamento es TERATOGENICO

Alitretinoína está contraindicada en mujeres en edad fértil a menos que cumplan todas las condiciones siguientes del Plan de Prevención de Embarazos:

- En eccema crónico grave de las manos que no responde al tratamiento con corticosteroides tópicos potentes (ver sección 4.1 “Indicaciones terapéuticas”).
- El potencial de embarazo debe evaluarse para todas las mujeres.
- Entiende el riesgo teratogénico.
- Entiende la necesidad de un seguimiento mensual riguroso.
- Entiende y acepta la necesidad de utilizar un método anticonceptivo eficaz, sin interrupción, desde 1 mes antes de comenzar el tratamiento, durante todo el tratamiento y hasta 1 mes después de finalizar el mismo. Se debe usar al menos un método anticonceptivo altamente efectivo (es decir, un método independiente del usuario) o dos métodos complementarios dependientes del usuario.
- Se deben evaluar las circunstancias individuales en cada caso a la hora de elegir el método anticonceptivo, involucrando a la paciente en la discusión, para garantizar su compromiso y el cumplimiento de las medidas elegidas.
- Incluso si tiene amenorrea, debe seguir todos los consejos sobre anticoncepción eficaz.
- Está informada y entiende las posibles consecuencias de un embarazo y la necesidad de consultar rápidamente si existe riesgo de embarazo o si puede estar embarazada.
- Entiende la necesidad y acepta someterse a pruebas de embarazo regulares antes, durante el tratamiento, idealmente cada mes, y hasta 1 mes después de interrumpir el mismo.
- Ha reconocido que ha entendido los peligros y las precauciones necesarias asociadas con el uso de alitretinoína.

Estas condiciones también afectan a las mujeres que en el momento del tratamiento no son sexualmente activas, a menos que el médico prescriptor considere que existen razones convincentes para indicar que no hay riesgo de embarazo.

El médico prescriptor debe asegurar que:

- La paciente cumple con las condiciones para la prevención del embarazo que se detallan arriba, incluida la confirmación de que tiene un nivel adecuado de comprensión.
- La paciente ha reconocido las condiciones antes mencionadas.
- La paciente entiende que debe utilizar de manera sistemática y correcta un método anticonceptivo altamente eficaz (es decir, un método independiente del usuario) o dos formas anticonceptivas complementarias dependientes del usuario, durante al menos 1 mes antes de comenzar el tratamiento y que continúa usando anticonceptivos efectivos durante todo el período de tratamiento y durante al menos 1 mes después de finalizar el mismo.
- Se obtuvieron resultados negativos de la prueba de embarazo antes, durante y 1 mes después de

finalizar el tratamiento. Las fechas y los resultados de las pruebas de embarazo deben documentarse.

Si un embarazo ocurre en una mujer tratada con alitretinoína, se debe interrumpir el tratamiento y la paciente debe ser remitida a un médico especializado o con experiencia en teratología para su evaluación y asesoramiento.

Si el embarazo ocurre después de interrumpir el tratamiento, existe un riesgo de malformación seria y grave del feto. Este riesgo persiste hasta que el producto ha sido completamente eliminado, que es dentro de un mes después del final del tratamiento.

Anticoncepción

Las pacientes deben recibir información exhaustiva sobre la prevención del embarazo y se deben remitir para recibir asesoramiento sobre el uso de anticonceptivos si no están usando un método anticonceptivo eficaz. Si el médico prescriptor no está en condiciones de proporcionar dicha información, la paciente debe ser referida al profesional de la salud pertinente.

Como requisito mínimo, las mujeres en edad fértil deben usar al menos un método anticonceptivo altamente eficaz (es decir, un método independiente del usuario), o dos formas anticonceptivas complementarias dependientes del usuario. Los métodos anticonceptivos se deben usar durante al menos 1 mes antes de comenzar el tratamiento, durante todo el tratamiento y continuar durante al menos 1 mes después de finalizar el mismo con alitretinoína, incluso en pacientes con amenorrea.

Se deben evaluar las circunstancias individuales en cada caso a la hora de elegir el método anticonceptivo, involucrando al paciente en la discusión para garantizar su compromiso y el cumplimiento de las medidas elegidas.

Pruebas de embarazo

De acuerdo con la práctica local, se recomienda realizar pruebas de embarazo supervisadas por un médico con una sensibilidad mínima de 25 mUI / ml, de la siguiente manera:

Antes de empezar el tratamiento

Al menos un mes después de que la paciente haya comenzado a usar métodos anticonceptivos, y en un breve periodo (preferiblemente unos pocos días) antes de la primera prescripción, la paciente debe someterse a una prueba de embarazo supervisada por un médico. Esta prueba debe garantizar que la paciente no esté embarazada cuando comience el tratamiento con alitretinoína.

Visitas de seguimiento

Las visitas de seguimiento deben organizarse en intervalos regulares, idealmente cada mes. La necesidad de pruebas de embarazo repetidas, supervisadas médicamente cada mes debe determinarse de acuerdo con la práctica local, que incluya la consideración de la actividad sexual de la paciente, los antecedentes menstruales recientes (menstruación anormal, falta de períodos o amenorrea) y el método anticonceptivo. Cuando proceda, las pruebas de embarazo de seguimiento deben realizarse el día de la visita de prescripción o en los 3 días previos.

Final del tratamiento

1 mes después de suspender el tratamiento, las pacientes deben someterse a una prueba de embarazo final.

Restricciones de prescripción y dispensación

Para las mujeres en edad fértil, la duración de la prescripción de Alitretinoína Dr. Reddys idealmente debe limitarse a 30 días para favorecer el seguimiento regular, incluidas las pruebas y el control del embarazo.

Lo ideal, es que las pruebas de embarazo, la prescripción de la receta y la dispensación de Alitretinoína Dr. Reddys se realicen el mismo día.

Este seguimiento mensual permitirá asegurar que se realicen pruebas y controles regulares de embarazo y que la paciente no esté embarazada antes de recibir el siguiente ciclo de tratamiento.

Pacientes varones

Los datos disponibles sugieren que el nivel de exposición materna al semen de los pacientes que reciben Alitretinoína Dr. Reddys, no es de una magnitud suficiente como para asociarse con los efectos teratogénicos de Alitretinoína Dr. Reddys. A los pacientes varones se les debe recordar que no deben compartir sus medicamentos con nadie, especialmente con mujeres.

Precauciones adicionales

Los pacientes deben recibir instrucciones de no administrar este medicamento a otra persona y devolver las cápsulas sin usar a su farmacéutico al final del tratamiento.

Los pacientes no deben donar sangre durante el tratamiento, ni durante 1 mes tras la interrupción de alitretinoína debido al posible riesgo para el feto de una receptora de la transfusión embarazada.

Material Informativo de Seguridad

Para ayudar a los prescriptores, farmacéuticos y pacientes a evitar la exposición fetal a alitretinoína, el Titular de la Autorización de Comercialización proporcionará Material Informativo de Seguridad para reforzar las advertencias sobre la teratogenicidad de alitretinoína, proporcionar asesoramiento sobre la anticoncepción antes de iniciar la terapia y facilitar orientación sobre la necesidad de pruebas de embarazo.

El médico debe proporcionar información completa para todos los pacientes, tanto hombres como mujeres, sobre el riesgo teratogénico y las estrictas medidas de prevención del embarazo que se especifican en el Plan de Prevención de Embarazos.

Trastornos psiquiátricos

En pacientes tratados con alitretinoína, se ha notificado depresión, empeoramiento de la depresión, ansiedad, tendencias agresivas, alteraciones del estado de ánimo, síntomas psicóticos, y muy raramente, ideación suicida, intentos de suicidio y suicidio (ver sección 4.8). Se debe tener especial precaución en pacientes con antecedentes de depresión y se debe monitorizar a todos los pacientes en busca de signos de depresión y se deben derivar para que reciban un tratamiento apropiado si es necesario. Sin embargo, la interrupción de alitretinoína puede ser insuficiente para aliviar los síntomas y, por lo tanto, puede ser necesaria una evaluación psiquiátrica o psicológica adicional.

Las percepciones de los familiares o amigos pueden ser útiles para detectar el deterioro de la salud mental.

Luz UV

La terapia con retinoides potencia los efectos de la luz UV. Por lo tanto, los pacientes deben evitar una exposición excesiva a la luz solar y el uso de lámparas solares sin supervisión. Cuando sea necesario, debe utilizarse un protector solar con un factor de protección alto, al menos SPF 15.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

A los pacientes que experimenten sequedad en la piel y labios se les debe aconsejar la utilización de una crema o pomada hidratante para la piel y un bálsamo labial.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

El tratamiento con otros retinoides sistémicos se ha asociado a cambios óseos, que incluyen cierre epifisario prematuro, hiperostosis y calcificación de tendones y ligamentos.

Se han observado casos de mialgia, artralgia y aumento de los valores de creatinina fosfoquinasa sérica en pacientes tratados con alitretinoína.

Trastornos oculares

El tratamiento con alitretinoína se ha asociado a sequedad ocular. Los síntomas se resuelven generalmente después de interrumpir la terapia. La sequedad ocular puede mejorar aplicando una pomada ocular lubricante o una terapia sustitutiva de las lágrimas. Puede producirse intolerancia a las lentes de contacto que puede obligar al paciente a usar gafas durante el tratamiento.

El tratamiento con retinoides sistémicos se ha asociado con opacidad corneal y queratitis. Se ha observado una reducción de la visión nocturna en pacientes tratados con alitretinoína. Estos efectos normalmente se resuelven tras la interrupción del tratamiento.

Los pacientes que experimenten dificultades visuales deberán derivarse a un oftalmólogo. Puede ser necesario suspender el tratamiento con alitretinoína.

Hipertensión intracraneal benigna

El tratamiento con retinoides sistémicos, incluida alitretinoína, se ha asociado a la aparición de hipertensión intracraneal benigna, en algunos casos con uso concomitante de tetraciclinas (ver sección 4.3 y sección 4.5). Los signos y síntomas de la hipertensión intracraneal benigna incluyen cefalea, náuseas y vómitos, alteraciones visuales y papiledema. Los pacientes que presenten signos de hipertensión intracraneal benigna deben interrumpir de inmediato el uso de alitretinoína.

Metabolismo de los lípidos

Alitretinoína se ha asociado a un aumento de los niveles plasmáticos de colesterol y triglicéridos. Se deben vigilar los niveles de colesterol y triglicéridos séricos (valores en ayunas). Se debe interrumpir el tratamiento con alitretinoína si la hipertrigliceridemia no se puede controlar a un nivel aceptable.

Pancreatitis

Se debe interrumpir el tratamiento con alitretinoína si aparecen síntomas de pancreatitis (ver sección 4.8). Los niveles de triglicéridos superiores a 800 mg/dl (9 mmol/l) a veces se asocian a pancreatitis aguda, que puede ser mortal.

Función tiroidea

Se han observado cambios en las pruebas de la función tiroidea en pacientes que toman alitretinoína, manifestados a menudo como una disminución reversible en los niveles de la hormona estimulante de la tiroides (TSH) y de T4 [tiroxina libre].

Trastornos hepatobiliares

El tratamiento con otros retinoides sistémicos se ha relacionado con aumentos transitorios y reversibles de las transaminasas hepáticas. En caso de elevación persistente y clínicamente relevante de los niveles de las transaminasas, se debe considerar la posibilidad de reducir la dosis o interrumpir el tratamiento.

Trastornos gastrointestinales

Los retinoides sistémicos, incluida alitretinoína, se han asociado a enfermedad inflamatoria intestinal (EII) (incluida enfermedad de Crohn) en pacientes sin antecedentes de trastornos intestinales. Si se observa diarrea grave, se debe considerar el diagnóstico de EII y se debe interrumpir el tratamiento con alitretinoína inmediatamente.

Reacciones alérgicas

Se han comunicado raramente reacciones anafilácticas en retinoides sistémicos, en algunos casos tras exposición tópica previa a retinoides. Se han notificado con poca frecuencia reacciones alérgicas cutáneas. Se han comunicado casos graves de vasculitis alérgica, a menudo púrpura (cardenales y manchas rojas) en las extremidades e implicación extracutánea. Las reacciones alérgicas graves exigen la interrupción del tratamiento y monitorización continua.

Pacientes de alto riesgo

En pacientes con diabetes, obesidad, factores de riesgo cardiovascular o trastornos del metabolismo lipídico en tratamiento con alitretinoína, puede ser necesario realizar controles más frecuentes de los valores séricos de lípidos y/o glucosa en sangre.

Advertencia sobre excipientes

Sorbitol

Este medicamento contiene 40,2 mg de sorbitol en cada cápsula.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Interacciones farmacocinéticas

Alitretinoína se metaboliza por el citocromo P450 (CYP) 2C9, CYP2C8, CYP3A4 y sufre isomerización.

Medicación concomitante que puede afectar a la farmacocinética de alitretinoína

La coadministración con inhibidores de CYP3A4, como ketoconazol, aumenta los niveles plasmáticos de alitretinoína y, por tanto, se debe considerar una reducción de la dosis a 10 mg. No se han estudiado los efectos de otros inhibidores de CYP3A4.

Se debe considerar una reducción de la dosis a 10 mg cuando se administra alitretinoína junto a inhibidores potentes de CYP2C9 (p. ej. fluconazol, miconazol y oxandrolona) o a inhibidores potentes de CYP2C8 (p. ej. gemfibrozilo).

Simvastatina no influyó en la farmacocinética de alitretinoína.

No se han observado interacciones farmacocinéticas en la coadministración de alitretinoína con ciclosporina.

Efecto de alitretinoína en la farmacocinética de medicación concomitante

Alitretinoína puede incrementar la exposición de sustratos de CYP2C8; por lo que no se recomienda la administración junto a amiodarona (sustrato de CYP2C8 de semivida larga y estrecho índice terapéutico). Se debe tener precaución si se administra alitretinoína junto a otra medicación que sea sustrato de CYP2C8 (p. ej. paclitaxel, rosiglitazona y repaglinida).

Se observó una disminución de <25% en los niveles plasmáticos de simvastatina y simvastatina ácida cuando se administró junto a alitretinoína. No se han estudiado los efectos sobre otros medicamentos similares.

Alitretinoína no influyó en la farmacocinética de ketoconazol o ciclosporina.

Interacciones farmacodinámicas

Los pacientes no deben tomar vitamina A u otros retinoides como medicamentos concomitantes debido al riesgo de hipervitaminosis A.

Se han descrito casos de hipertensión intracraneal benigna (pseudotumor cerebri) con el uso concomitante de retinoides y tetraciclinas. Por lo tanto, se debe evitar el tratamiento concomitante con tetraciclinas (ver sección 4.3 y sección 4.4).

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

La alitretinoína retinoide es un potente teratógeno humano que induce una alta frecuencia de defectos congénitos graves y potencialmente mortales.

Alitretinoína Dr. Reddys está completamente contraindicado durante el embarazo (ver sección 4.3). Alitretinoína Dr. Reddys está estrictamente contraindicado en mujeres en edad fértil a menos que se cumplan todas las condiciones de las condiciones del Programa de Prevención de Embarazo (ver secciones 4.3 y 4.4).

Embarazo

Alitretinoína es un retinoide y, en consecuencia, es un potente teratógeno. Las malformaciones fetales relacionadas con la exposición a los retinoides incluyen anomalías del sistema nervioso central (hidrocefalia, malformación/anomalía cerebelosa, microcefalia), dismorfia facial, hendidura palatina, anomalías del oído externo (ausencia de oído externo, canales auditivos externos pequeños o inexistentes), anomalías oculares (microftalmía), anomalías cardiovasculares (malformaciones conotruncuales, tales como tetralogía de Fallot, transposición de grandes vasos y defectos del tabique), alteraciones de la glándula del timo y alteraciones de las glándulas paratiroides. También hay una mayor incidencia de aborto espontáneo (ver secciones 4.3, 4.4).

Lactancia

Alitretinoína es muy lipofílica, por lo que es muy probable que pase a la leche materna. Dado el riesgo posible para el niño expuesto al medicamento, el uso de alitretinoína está contraindicado en madres en periodo de lactancia.

Fertilidad

Se han detectado pequeñas cantidades de alitretinoína (por encima de niveles endógenos) en el semen de algunos voluntarios sanos que recibieron 40 mg de alitretinoína pero no se espera acumulación del medicamento en el semen. Asumiendo la completa absorción vaginal de estas cantidades, tendría un efecto insignificante sobre los niveles plasmáticos endógenos de la pareja femenina o del feto y, por tanto, no parece plantear ningún riesgo para el feto si la pareja está embarazada. En base a los hallazgos no clínicos, la fertilidad masculina puede verse comprometida por el tratamiento con alitretinoína (ver la sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Se ha notificado visión nocturna reducida en los pacientes tratados con alitretinoína y otros retinoides. Se debe advertir a los pacientes sobre este posible problema y que tengan precaución al conducir o manejar máquinas.

4.8 Reacciones adversas

La seguridad y eficacia de alitretinoína en pacientes con eccema crónico de las manos (ECM) grave, que no responde al tratamiento con corticosteroides tópicos potentes, ha sido evaluada en dos estudios clínicos aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo (ver sección 5.1).

Las reacciones adversas relativas al medicamento (RAM) que se han observado con mayor frecuencia durante el tratamiento con alitretinoína son: cefalea (30 mg: 23,9%; 10 mg: 10,8%), eritema (30 mg: 5,5%; 10 mg: 1,7%), náuseas (30 mg: 5,1%; 10 mg: 2,4%), sofocos (30 mg: 5,9%; 10 mg: 1,6%) y cambios en los valores del laboratorio consistentes en aumento de los niveles de triglicéridos (30 mg: 35,4%; 10 mg: 17,0%), aumento del colesterol (30 mg: 27,8%; 10 mg: 16,7%), reducción de los niveles de la hormona estimulante de la tiroides (TSH) (30 mg: 8,4%; 10 mg: 6,0%) y reducción de los niveles de T4 libre (30 mg: 10,5%; 10 mg: 2,9%). Estas RAM reversibles son dosis dependientes y, por lo tanto, pueden mejorar con una reducción de la dosis.

	Muy frecuentes (≥ 1/10)	Frecuentes (≥ 1/100 to < 1/10)	Poco Frecuentes (≥ 1/1000 to < 1/100)	Raras (≥ 1/10,000 to < 1/1000)	Muy Raras (<1/10,000)	Frecuencia desconocida
--	-----------------------------------	--	---	--	---------------------------------	-------------------------------

	Muy frecuentes ($\geq 1/10$)	Frecuentes ($\geq 1/100$ to < $1/10$)	Poco Frecuentes ($\geq 1/1000$ to < $1/100$)	Raras ($\geq 1/10,000$ to < $1/1000$)	Muy Raras ($<1/10,000$)	Frecuencia desconocida
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Anemia, aumento de la capacidad de fijación del hierro, disminución de los monocitos, aumento de los trombocitos				
Trastornos del sistema inmunológico						Reacciones anafilácticas, hipersensibilidad
Trastornos endocrinos		Disminución de TSH, disminución de T4 libre				
Trastornos psiquiátricos				Depresión, empeoramiento de la depresión, tendencias agresivas, ansiedad, alteraciones del estado de ánimo.	Suicidio, intento de suicidio, ideación suicida, trastorno psicótico, comportamiento anormal.	
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Mareos		Hipertensión Intracraneal benigna		
Trastornos oculares		Conjuntivitis, sequedad ocular, irritación ocular	Visión borrosa, cataratas			Disminución de la visión nocturna
Trastornos del oído y del laberinto		Acúfenos				
Trastornos vasculares		Sofocos, Hipertensión				
Trastornos			Epistaxis			

	Muy frecuentes ($\geq 1/10$)	Frecuentes ($\geq 1/100$ to < 1/10)	Poco Frecuentes ($\geq 1/1000$ to < 1/100)	Raras ($\geq 1/10,000$ to < 1/1000)	Muy Raras ($< 1/10,000$)	Frecuencia desconocida
respiratorios, torácicos y mediastínicos						
Trastornos Gastrointestinales		Náuseas, boca seca, vómitos	Dispepsia			Enfermedad inflamatoria intestinal
Trastornos Hepatobiliares		Aumento de las transaminasas ¹⁾				
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Sequedad de la piel, sequedad de los labios, queilitis, eccema ¹⁾ , dermatitis ¹⁾ , eritema, alopecia	Prurito, exantema, exfoliación cutánea, eccema, asteatótico	Trastornos de las uñas, reacciones de fotosensibilidad, cambios en la textura del pelo		
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Artralgia ¹⁾ , mialgia ¹⁾	Exostosis, (hiperostosis), espondilitis anquilosante			
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Cansancio				Edema periférico
Exploraciones Complementarias	Hipertrigliceridemia, reducción de las lipoproteínas de alta densidad, hipercolesterolemia	Aumento de la creatina fosfoquinasa en sangre				

¹⁾ La incidencia global de reacciones adversas no fue mayor que la observada en el grupo de placebo correspondiente.

Las siguientes reacciones adversas no se observaron en los ensayos clínicos con alitretinoína, pero se observaron con otros retinoides: diabetes mellitus, daltonismo (defectos en la visión de los colores) e intolerancia a las lentes de contacto (ver sección 4.4).

Los cambios en la mineralización ósea y las calcificaciones extraóseas se han asociado al tratamiento con retinoides sistémicos. En los estudios clínicos con alitretinoína, los cambios degenerativos de la columna vertebral y las calcificaciones ligamentosas fueron hallazgos frecuentes en los pacientes con eccema

crónico de las manos antes del tratamiento (basal), con progresión menor en un número reducido de pacientes durante el tratamiento. Estas observaciones fueron coherentes con los cambios degenerativos dependientes de la edad. Las evaluaciones de la densidad ósea (DXA) no indicaron un efecto dependiente de la dosis en la mineralización ósea.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>.

4.9 Sobredosis

Alitretinoína es un derivado de la vitamina A. Alitretinoína se ha administrado en estudios clínicos oncológicos en dosis más de 10 veces superiores a la dosis terapéutica administrada para el eccema crónico de las manos. Los efectos adversos observados fueron coherentes con la toxicidad retinoide e incluyeron cefalea grave, diarrea, rubor facial e hipertrigliceridemia. Estos efectos fueron reversibles.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: otros preparados dermatológicos: agentes para dermatitis, excluyendo corticosteroides

Código ATC: D11AH04

Mecanismo de acción

La acción farmacológica de los retinoides puede explicarse por sus efectos en la proliferación celular, diferenciación celular, apoptosis, angiogénesis, queratinización, secreción de sebo e inmunomodulación. A diferencia de otros retinoides, que son agonistas específicos de los receptores RAR o RXR, alitretinoína se une a los miembros de ambas familias de receptores. Se desconoce el mecanismo de acción de alitretinoína en el eccema crónico de las manos. Se ha demostrado que alitretinoína tiene efectos inmunomoduladores y antiinflamatorios que son relevantes para la inflamación cutánea. Alitretinoína suprime la producción de quimiocinas involucradas en el reclutamiento de leucocitos en los lugares de la inflamación cutánea, reduce la expansión de los linfocitos T y células presentadoras de antígenos e inhibe el efecto sobre la diferenciación celular. Los ligandos CXCR3 y las quimiocinas CCL20, expresados en lesiones cutáneas eccematosas, son regulados descendientemente por alitretinoína en los queratinocitos estimulados por citocinas y las células endoteliales dérmicas. Además, alitretinoína suprime la expansión de los subgrupos de leucocitos activados por citocinas y las células presentadoras de antígenos.

Se ha observado que en los seres humanos, alitretinoína afecta a la secreción de sebo solo mínimamente.

Eficacia clínica

La seguridad y eficacia de alitretinoína en pacientes con eccema crónico de las manos (ECM) grave, que no responde al tratamiento con corticosteroides tópicos potentes, han sido evaluadas en dos estudios aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo de fase 3.

La variable principal en estos estudios fue la proporción de pacientes que lograba las puntuaciones de la Valoración Global del Médico (PGA) de manos libres o casi libres de lesiones al final de la terapia (ver Tabla 1). La duración del tratamiento fue de entre 12 y 24 semanas.

El estudio BAP00089 (BACH) se llevó a cabo en Europa y Canadá e incluyó a 1.032 pacientes con ECM grave que no respondieron o tuvieron una respuesta transitoria (mejoría inicial y empeoramiento de la enfermedad a pesar del tratamiento continuo) o tenían intolerancia a los corticosteroides tópicos potentes. Se incluyeron todos los fenotipos de ECM; aproximadamente el 30% de los pacientes presentaban únicamente el fenotipo hiperqueratósico, sin embargo, la mayoría de los pacientes presentaban múltiples fenotipos. En esencia, todos los pacientes tenían signos de inflamación cutánea, que comprendían eritema

y/o vesículas. El tratamiento con alitretinoína dio lugar a un porcentaje significativamente mayor de pacientes con manos libres o casi libres de lesiones en comparación con placebo. La respuesta fue dosis dependiente (ver Tabla 1).

Las variables secundarias incluyeron la proporción de pacientes con respuesta parcial (pacientes que lograron al menos reducir la gravedad de la enfermedad a enfermedad leve), el tiempo de respuesta transcurrido (hasta obtener manos libres o casi libres de lesiones), la reducción en la puntuación total de los síntomas de la lesión modificada (mTLSS), la valoración global del paciente (PaGA) de la gravedad de la enfermedad y la reducción en la extensión de la enfermedad (ver Tabla 1).

El segundo estudio, BAP001346 (HANDEL) se llevó a cabo en EEUU e incluyó 596 pacientes con ECM grave que no respondieron o tuvieron una respuesta transitoria (mejoría inicial y empeoramiento de la enfermedad a pesar del tratamiento continuado) o tenían intolerancia a los corticosteroides tópicos potentes. Se consideraron pacientes que no respondían si presentaban ECM grave tras al menos 2 semanas de tratamiento con un corticosteroide muy potente durante un periodo de 16 semanas. Se incluyeron todos los fenotipos ECM.

Las variables secundarias incluidas estimaron la mediana del tiempo de respuesta (tiempo desde el inicio del tratamiento del estudio aleatorizado a la primera valoración PGA de manos libres o casi libres de lesiones), la reducción en la puntuación total de los síntomas de la lesión modificada (mTLSS), la valoración global del paciente (PaGA) de la gravedad de la enfermedad y la reducción en la extensión de la enfermedad al final del tratamiento (ver Tabla 1).

Tabla 1 Resultados: Parámetros principal y secundarios de la eficacia

	BAP00089 (BACH)			BAP01346 (HANDEL)	
Variable principal	10 mg	30 mg	Placebo	30 mg	Placebo
Población con intención de tratar (ITT)	n = 418	n = 409	n = 205	n = 298	n = 298
PGA al final del tratamiento n (%)					
Respuesta Total	115 (27,5%)	195 (47,7%)	34 (16,6%)	118 (39,6%)	44 (14,8%)
Manos limpias	39 (9,3%)	90 (22,0%)	6 (2,9%)	58 (19,5%)	14 (4,7%)
Manos casi limpias	76 (18,2%)	105 (25,7%)	28 (13,7%)	60 (20,1%)	30 (10,1%)
Comparación con placebo ^a	P = 0,004	P <0,001	NA	P <0,001	NA
Variables secundarias					
PaGA al final del tratamiento n (%)					
Manos limpias o casi limpias	101 (24,2%)	163 (39,9%)	31 (15,1%)	117 (39,3%)	41 (13,8%)
Comparación con placebo ^a	P = 0,013	P <0,001	NA	P <0,001	NA
Cambio porcentual mTLSS desde la línea basal hasta el final del tratamiento					
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
Comparación con placebo ^b	P <0,001	P <0,001	NA	P <0,001	NA

Cambio porcentual de la extensión de la enfermedad desde la línea basal hasta el final del tratamiento					
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
Comparación con placebo ^b	P = 0,016	P <0,001	NA	P <0,001	NA
Mediana de tiempo de respuesta de pacientes que responden al final del tratamiento					
Mediana (Días)	115,0	85,0	141	65,0	117,0
Comparación con placebo ^c	P = 0,01	P <0,001	NA	P <0,001	NA
Tasa de respuesta parcial (manos limpias, manos casi limpias o enfermedad leve)					
N (%)	207 (49,5%)	254 (62,1%)	74 (36,1%)	NA	NA

a: De la continuidad del “modelo de pares” de pruebas chi-cuadrado corregidas versus placebo basado en la proporción de pacientes que responden.

b: De la prueba no-paramétrica Kruskal Wallis versus placebo basado en el cambio medio desde la línea basal.

c: De la prueba Log Rank versus placebo basado en la mediana del tiempo de respuesta.

Duración del tratamiento

Estudios de fase 3 dosis respuesta de análisis longitudinal (BAP00089, BAP001346 y BAP00091 – Cohorte A) mostraron que una vez los sujetos presentaban las manos limpias o casi limpias, no había relación entre la duración del tratamiento y la probabilidad de recaída. Además, se recomienda la interrupción del tratamiento en pacientes que han alcanzado manos limpias o casi limpias antes de 24 semanas (ver sección 4.2). En los estudios clínicos pivotaes el 67% de los sujetos que respondieron al tratamiento con alitretinoína no volvieron a presentar enfermedad grave en 24 semanas tras finalizar el tratamiento, por lo que no habrían candidatos para la repetición del tratamiento en ese periodo de tiempo.

Repetición del tratamiento

En un estudio de repetición del tratamiento (BAP00091 – Cohorte A) se investigó la eficacia y seguridad de un segundo ciclo de tratamiento en pacientes que previamente respondieron al tratamiento en el estudio BAP00089, pero recayeron. Los pacientes fueron aleatorizados a la misma dosis que recibieron en su tratamiento inicial (10 o 30 mg) o placebo en un ratio de 2:1 (n=70 alitretinoína, n=47 placebo). Los resultados sugieren que los pacientes que previamente respondieron al tratamiento con alitretinoína se pueden beneficiar de la repetición del tratamiento.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Alitretinoína es un compuesto de baja solubilidad y baja permeabilidad con una biodisponibilidad baja y variable. Alitretinoína no se absorbe de forma consistente desde el tracto gastrointestinal en ayunas. La exposición sistémica mejora sustancialmente (>2 veces) cuando se administra con comida rica en grasas.

Los datos *in vitro* del sistema gastrointestinal sugieren que la cantidad de alitretinoína disponible para absorción difiere con la ingesta de grasa (cuando se administra con aproximadamente un 25% de comida grasa, la cantidad disponible para absorción es menor que cuando se administra con ~40% o ~60% de comida grasa). Por lo tanto, alitretinoína se debe administrar con una comida principal una vez al día, preferiblemente a la misma hora cada día para maximizar la exposición.

Tras la administración de 30 mg de alitretinoína una vez al día junto a una comida que contiene aproximadamente el 40% en grasa, la mediana de la $T_{\text{máx}}$ es 4 horas, la media de la $C_{\text{máx}}$ es 177 ng/ml y el $AUC_{(0-\tau)}$ es 405 ng*h/ml.

Las concentraciones plasmáticas máximas ($C_{\text{máx}}$) y la exposición (AUC) de alitretinoína se incrementan conforme aumentan las dosis únicas en el rango de 5 a 150 mg. Los valores de AUC de alitretinoína aumentan de forma proporcional a la dosis para las dosis diarias de 10 mg a 30 mg. La $C_{\text{máx}}$ de alitretinoína puede aumentar menos que de forma proporcional con el aumento de dosis.

Distribución

Alitretinoína se fija un 99,1% a proteínas plasmáticas. El volumen de distribución de alitretinoína se estima superior al volumen extracelular (>14 l) pero menor al de agua corporal total.

Metabolismo

Alitretinoína se metaboliza por las isoenzimas CYP2C9, CYP2C8 y CYP3A4 a la forma 4-oxo-alitretinoína. Los dos compuestos sufren isomerización a tretinoína (o isotretinoína) y sus metabolitos 4-oxo. Después de la administración oral de alitretinoína, el principal metabolito activo observado es 4-oxo-alitretinoína con un AUC que representa >70% del AUC del medicamento de origen. El isómero de alitretinoína (tretinoína, isotretinoína) y el 4-oxo-alitretinoína (4-oxo-tretinoína y 4-oxo-isotretinoína) son menores, representando <12% de la exposición del medicamento de origen. 4-oxo-alitretinoína posteriormente se glucuroniza y elimina por la orina. No hay cambios tiempo-dependientes consistentes (ni inducción ni acumulación) en la farmacocinética de alitretinoína o sus metabolitos medidos.

Eliminación

Alitretinoína es un retinoide endógeno. Las concentraciones de alitretinoína vuelven a los niveles endógenos en los 2 a 3 días tras la suspensión del tratamiento.

La excreción de una dosis de alitretinoína radiomarcada se completó con una recuperación de la dosis de aproximadamente un 94% en 14 días. El material radiomarcado se eliminó principalmente en la orina como metabolitos (63% con <1% de medicamento de origen inalterado), con una fracción más pequeña (aproximadamente un 30%, con un 1% de medicamento de origen inalterado) en las heces. El compuesto de la excreción más abundante es el glucurónido de 4-oxo-alitretinoína en cantidades de hasta un 6,5% de la dosis en la orina.

La semivida de eliminación tuvo un promedio de 9 horas para alitretinoína y 10 horas para 4-oxo-alitretinoína.

Farmacocinética en poblaciones especiales

La farmacocinética de alitretinoína y sus metabolitos medidos se evaluó en poblaciones especiales (obesidad, género, edad e insuficiencia renal) en un estudio de 32 sujetos con ECM de moderada a grave que recibieron alitretinoína durante 12 a 24 semanas. Estos análisis mostraron:

Obesidad

El peso corporal o el índice de masa corporal (IMC) elevados no produce cambios clínicamente significativos en la exposición a alitretinoína o 4-oxo-alitretinoína.

Género

No hay diferencias clínicamente significativas relacionadas con el género en el AUC o la $C_{\text{máx}}$ de alitretinoína o 4-oxo-alitretinoína.

Edad avanzada

Aunque los datos farmacocinéticos en sujetos de edad avanzada son limitados (n=6 mayores de 60 años y n=3 mayores de 65 años), no parece haber relación entre el incremento de edad y el AUC dosis-normalizado o la $C_{m\acute{a}x}$ de alitretinoína o 4-oxo-alitretinoína.

Un modelo dosis-respuesta longitudinal de estudios clínicos de eficacia muestra que sujetos de edad avanzada (n=126) tienen una respuesta más temprana y más pronunciada al tratamiento y tienen menos probabilidades de recaer pero más probabilidades de presentar niveles elevados de triglicéridos tras las 12 a 16 semanas de tratamiento.

Insuficiencia renal

Aunque no hay datos farmacocinéticos disponibles en sujetos con insuficiencia renal moderada, la farmacocinética de alitretinoína no se ve afectada por insuficiencia renal leve, con un AUC medio de 342 (rango: 237-450) y 312 (195-576) ng*h/ml en aquellos con un aclaramiento de creatinina estimado de 60-90 ml/min (n=8) o > 90 ml/min (n=23) respectivamente, normalizado a una dosis de 30 mg de alitretinoína. La $C_{m\acute{a}x}$ y el $AUC_{(0-\tau)}$ de 4-oxo-alitretinoína pueden ser ligeramente más elevados en sujetos con insuficiencia renal, aunque el efecto es pequeño (< 20%).

No hay datos disponibles en sujetos con insuficiencia renal grave ($ClCr < 30$ ml/min) o enfermedad renal en estado terminal.

Insuficiencia hepática

Un estudio farmacocinético llevado a cabo en 8 sujetos con cirrosis hepática y Child-Pugh Clase A (leve, n=6) o B (moderado, n=2) y en 8 sujetos compatibles en género, edad, altura y peso, muestra que no hay diferencias clínicamente relevantes en la $C_{m\acute{a}x}$ (mediana \pm desviación estándar [SD]: 101 ± 40 ng/ml, respectivamente) o el AUC (mediana \pm SD: 248 ± 116 ng/ml vs 314 ± 86 ng/ml, respectivamente) de alitretinoína entre pacientes con insuficiencia renal y sujetos sanos. La $C_{m\acute{a}x}$ (mediana \pm SD: 30 ± 20 ng/ml vs 56 ± 25 ng/ml, respectivamente) y el AUC (mediana \pm SD: 162 ± 82 ng/ml vs 219 ± 49 ng/ml, respectivamente) de 4-oxo-alitretinoína fueron menores en pacientes con insuficiencia hepática.

No hay datos disponibles en sujetos con insuficiencia hepática grave y datos limitados en pacientes con insuficiencia hepática moderada.

La cinética de alitretinoína no se ha estudiado en pacientes menores de 18 años.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Toxicidad aguda

Al igual que con otros retinoides, la toxicidad aguda de alitretinoína fue baja en ratones y ratas. La DL_{50} después de la administración intraperitoneal fue de > 4.000 mg/kg después de 24 horas y de 1.400 mg/kg después de 10 días. La DL_{50} aproximada después de la administración oral en ratas fue de 3.000 mg/kg.

Toxicidad crónica

Se analizó alitretinoína en estudios a largo plazo de hasta 9 meses en perros y 6 meses en ratas. Los signos de toxicidad guardaron relación con la dosis y ocurrieron en exposiciones similares a la exposición humana terapéutica basada en el análisis del AUC. Los efectos fueron característicos de los retinoides (coherentes con hipervitaminosis A) y generalmente, fueron reversibles espontáneamente.

Teratogenicidad

Como otros retinoides, se ha demostrado que alitretinoína es teratógena *in vitro* e *in vivo*.

Debido al potencial teratógeno de alitretinoína, las mujeres en edad fértil deben seguir medidas estrictas de prevención del embarazo durante la terapia con alitretinoína y 1 mes después (ver sección 4.3, la sección 4.4 y la sección 4.6).

Fertilidad

Se analizó alitretinoína en un estudio de fertilidad y desarrollo embrionario temprano en ratas. No se observaron efectos en los parámetros reproductivos de machos o hembras a las dosis más altas analizadas, las cuales alcanzaron concentraciones plasmáticas similares a las observadas en humanos.

Al igual que con otros retinoides, se observaron efectos reversibles sobre los órganos reproductores masculinos en los experimentos en animales en forma de espermatogénesis alterada y lesiones degenerativas de los testículos. El margen de seguridad en perros con respecto al nivel sin efecto de toxicidad para los órganos reproductores masculinos fue entre 1-6 para una dosis en humanos de 30 mg.

Mutagenicidad

Se ha demostrado que alitretinoína no es mutagénica en las pruebas *in vitro* e *in vivo*.

Carcinogenicidad

Alitretinoína se probó en estudios de carcinogenicidad de 2 años de duración en ratas y ratones. Se observó la toxicidad específica de los retinoides relacionada con dosis más altas, pero no se observó potencial carcinogénico.

Fototoxicidad

Se ha determinado que alitretinoína es fototóxica *in vitro* e *in vivo*.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Contenido de la cápsula:

Aceite de soja, refinado
Glicerol mono-oleato
Triglicéridos, cadena media
Glicerol diestearato
DL-alfa-tocoferol

Cubierta de la cápsula:

Gelatina
Glicerol
Sorbitol líquido (sin cristalizar)
Óxido de hierro amarillo (E172)
Óxido de hierro rojo (E172)

Tinta de impresión:

Goma laca
Dióxido de titanio (E171)
Simeticona

6.2 Incompatibilidades

No procede

6.3 Periodo de validez

1 año

6.4 Precauciones especiales de conservación

No refrigerar o congelar. No conservar a temperatura superior a 30°C. Conservar en el embalaje original. Conservar el blíster en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Blíster de PVC/PE/PVDC/aluminio.

Tamaños de envase: 10 y 30 cápsulas blandas.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Reddy Pharma Iberia, S.A.

Avda. Josep Tarradellas nº 38

08029 Barcelona (España)

Teléfono: 93.355.49.16

Fax: 93.355.49.61

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Agosto 2019

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Abril 2019