

1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

Toctino® 10 mg Weichkapseln
 Toctino® 30 mg Weichkapseln

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Toctino 10 mg Weichkapseln

Eine Weichkapsel enthält 10 mg Alitretinoin

Toctino 30 mg Weichkapseln

Eine Weichkapsel enthält 30 mg Alitretinoin

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Toctino 10 mg Weichkapseln

Sojaöl. Jede 10 mg Weichkapsel enthält 176,50 mg Sojaöl.

Sorbitol. Jede 10 mg Weichkapsel enthält 20,08 mg Sorbitol.

Toctino 30 mg Weichkapseln

Sojaöl. Jede 30 mg Weichkapsel enthält 282,40 mg Sojaöl.

Sorbitol. Jede 30 mg Weichkapsel enthält 25,66 mg Sorbitol.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Weichkapseln

Toctino 10 mg Weichkapseln

Braune, ovale, etwa 11 mm lange und 7 mm breite Kapseln, gekennzeichnet mit „A1“.

Toctino 30 mg Weichkapseln

Rotbraune, ovale, etwa 13 mm lange und 8 mm breite Kapseln, gekennzeichnet mit „A3“.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Toctino ist angezeigt bei Erwachsenen mit schwerem chronischen Handekzem, das auf die Behandlung mit potenten topischen Kortikosteroiden nicht anspricht.

Patienten, bei denen das Ekzem überwiegend hyperkeratotische Eigenschaften hat, reagieren in der Regel besser auf die Behandlung als Patienten, deren Ekzem in Form eines Pompholyx auftritt (siehe Abschnitt 5.1).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Toctino darf nur von Dermatologen oder Ärzten verschrieben werden, die mit der Anwendung systemischer Retinoide vertraut sind und umfassende Kenntnisse über die Risiken einer systemischen Behandlung mit Retinoiden und die notwendigen Sicherheitsmaßnahmen besitzen. Die Verschreibung von Toctino an gebärfähige Frauen sollte auf eine Behandlungsdauer von 30 Tagen beschränkt werden. Bei einer fortgesetzten Behandlung ist eine erneute Verschreibung erforderlich. Schwangerschaftstest, Verschreibung und Abgabe von Toctino sollten idealerweise am gleichen Tag erfolgen. Die Abgabe von Toctino sollte innerhalb von maximal 7 Tagen ab dem Rezeptdatum erfolgen.

Die empfohlene Dosis von Toctino beträgt 10 mg oder 30 mg einmal täglich.

Die empfohlene Anfangsdosis für Toctino beträgt 30 mg einmal täglich. Eine Reduzierung der täglichen Dosis auf 10 mg kann in Betracht gezogen werden, wenn der Patient auf die Dosis von 30 mg mit nicht zu verantwortenden Nebenwirkungen reagiert. In klinischen Prüfungen, bei denen Dosierungen von einmal täglich 10 mg bzw. 30 mg geprüft wurden, erzielten beide Dosierungen ein Abklingen der Erkrankung. Die 30 mg-Dosis führte zu einem rascheren Ansprechen und einer höheren Ansprechrate. Die einmal tägliche Dosis von 10 mg ging mit weniger unerwünschten Ereignissen einher (siehe Abschnitt 5.1).

Dauer der Behandlung

Je nach Ansprechen dauert ein Behandlungszyklus mit Toctino normalerweise 12 bis 24 Wochen. Ein Abbruch der Therapie wird bei Patienten empfohlen, deren Hände in einem kürzeren Zeitraum als 24 Wochen vollständig oder fast vollständig abgeheilt sind (siehe Abschnitt 5.1). Bei Patienten, die nach den ersten 12 Wochen kontinuierlicher Behandlung immer noch schwer erkrankt sind, ist ebenfalls ein Abbruch der Therapie in Betracht zu ziehen.

Erneute Behandlung

Im Falle eines Rückfalls können Patienten von weiteren Behandlungszyklen profitieren (siehe Abschnitt 5.1).

Art der Anwendung

Die Weichkapseln sollten einmal täglich zusammen mit einer Hauptmahlzeit eingenommen werden, vorzugsweise jeweils zur gleichen Tageszeit (siehe Abschnitt 5.2).

Wenn das Ekzem des Patienten bereits mit Standardmaßnahmen wie Hautschutz, Vermeidung von Allergenen und Reizstoffen und Behandlung mit potenten topischen Kortikosteroiden unter Kontrolle gebracht werden kann, sollte Toctino nicht verordnet werden.

Kinder und Jugendliche

Toctino wird nicht zur Anwendung bei Patienten unter 18 Jahren empfohlen.

Beeinträchtigung der Nierenfunktion

Toctino ist bei Patienten mit schwerer Beeinträchtigung der Nierenfunktion oder terminaler Niereninsuffizienz kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Die Anwendung von Toctino wird bei Patienten mit mittelschwerer Beeinträchtigung der Nierenfunktion nicht empfohlen, da keine ausreichenden Daten vorliegen (siehe Abschnitt 5.2).

Bei Patienten mit leichter Beeinträchtigung der Nierenfunktion ist keine Anpassung der Dosierung oder der Häufigkeit der Dosierung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Beeinträchtigung der Leberfunktion

Toctino ist bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Ältere Patienten

Eine Anpassung der Dosierung und der Häufigkeit der Dosierung ist bei Patienten im Alter von über 65 Jahren nicht erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

4.3 Gegenanzeigen

Toctino ist bei schwangeren Frauen absolut kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.6).

Toctino ist bei Frauen im gebärfähigen Alter kontraindiziert, es sei denn, es werden alle Bedingungen des Schwangerschaftsverhütungsprogramms eingehalten (siehe Abschnitt 4.4).

Toctino enthält Sojaöl und Sorbitol. Patienten mit bestehenden Allergien gegen Erdnüsse oder Soja oder mit der seltenen, angeborenen Fructose-Intoleranz dürfen dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

Toctino ist bei stillenden Frauen kontraindiziert.

Toctino ist außerdem kontraindiziert bei Patienten

- mit Leberinsuffizienz
- mit schwerer Niereninsuffizienz
- mit nicht ausreichend eingestellter Hypercholesterinämie
- mit nicht ausreichend eingestellter Hypertriglyceridämie
- mit nicht ausreichend eingestelltem Hypothyreoidismus
- mit Hypervitaminose A
- mit einer Überempfindlichkeit gegenüber Alitretinoin, anderen Retinoiden, Soja, Erdnüssen oder einem der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- die gleichzeitig eine Tetracyclin-Behandlung erhalten (siehe Abschnitt 4.5).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Schwangerschaftsverhütungsprogramm

Dieses Arzneimittel ist **TERATOGEN**.

Toctino ist bei Frauen im gebärfähigen Alter kontraindiziert, es sei denn, dass alle folgenden Bedingungen des Schwangerschaftsverhütungsprogramms eingehalten werden:

- Die Patientin versteht das teratogene Risiko.
- Die Patientin versteht die Notwendigkeit einer strengen monatlichen Überwachung.
- Die Patientin versteht und akzeptiert die Notwendigkeit einer zuverlässigen, kontinuierlichen Empfängnisverhütung 1 Monat vor der Behandlung, während der Behandlung und 1 Monat nach Beendigung der Behandlung. Es müssen mindestens eine, vorzugsweise zwei sich ergänzende Maßnahmen zur Empfängnisverhütung, inklusive einer Barriere-methode, angewandt werden.
- Auch im Falle einer Amenorrhö muss die Patientin alle Anweisungen für eine zuverlässige Empfängnisverhütung befolgen.
- Die Patientin muss in der Lage sein, die Maßnahmen zur Empfängnisverhütung zuverlässig durchzuführen.
- Die Patientin ist über die möglichen Konsequenzen einer Schwangerschaft informiert und ist sich darüber im Klaren, dass sie sich bei einem Schwangerschaftsverdacht unverzüglich an ihren Arzt wenden muss.
- Die Patientin versteht die Notwendigkeit und akzeptiert, Schwangerschaftstests vor, während und 5 Wochen nach der Therapie durchführen zu lassen.
- Die Patientin bestätigt, dass sie die Gefahren und die bei der Anwendung von

Toctino erforderlichen Vorsichtsmaßnahmen verstanden hat.

Diese Voraussetzungen gelten auch für Frauen, die gegenwärtig sexuell nicht aktiv sind, es sei denn, der verschreibende Arzt ist der Meinung, dass zwingende Gründe das Risiko einer Schwangerschaft ausschließen.

Der verschreibende Arzt muss sicherstellen, dass:

- die Patientin die Voraussetzungen für das o.g. Schwangerschaftsverhütungsprogramm erfüllt, einschließlich eines Nachweises, dass sie über ein angemessenes Verständnis verfügt.
- die Patientin bestätigt, dass sie die o.g. Voraussetzungen erfüllt.
- die Patientin seit mindestens 1 Monat vor Beginn der Behandlung eine, vorzugsweise zwei Methoden einer effektiven Empfängnisverhütung einschließlich einer Barriermethode anwendet und die zuverlässige Empfängnisverhütung während der gesamten Behandlungsdauer und einen Monat nach Behandlungsende weiterführen wird.
- Schwangerschaftstests mit negativem Resultat vor, während und 5 Wochen nach dem Ende der Behandlung vorliegen. Die Daten und Ergebnisse der Schwangerschaftstests müssen dokumentiert werden.
- die Verschreibung von Toctino bei Frauen im gebärfähigen Alter auf eine Behandlungsdauer von 30 Tagen begrenzt ist. Im Falle einer Fortsetzung der Behandlung bedarf es einer neuen Verschreibung. Der Schwangerschaftstest, die Verschreibung und die Abgabe von Toctino sollten idealerweise am gleichen Tag erfolgen. Die Abgabe von Toctino muss aber spätestens 7 Tage nach der Verschreibung erfolgt sein.

Empfängnisverhütung

Patientinnen müssen umfassend zum Thema Schwangerschaftsverhütung informiert sein und über geeignete Methoden beraten werden, falls sie noch keine wirksame Empfängnisverhütung durchführen.

Frauen im gebärfähigen Alter müssen mindestens eine, vorzugsweise aber zwei sich ergänzende Formen der Empfängnisverhütung, inklusive einer Barriermethode, anwenden. Die Empfängnisverhütung sollte, auch bei Patientinnen mit Amenorrhö, für mindestens 1 Monat nach dem Ende der Behandlung mit Toctino fortgesetzt werden.

Schwangerschaftstests

Es wird empfohlen, in Übereinstimmung mit den örtlichen Verfahrensweisen innerhalb der ersten 3 Tage des Menstruationszyklus ärztlich überwachte Schwangerschaftstests mit einer Mindestsensitivität von 25 mIU/ml wie folgt durchzuführen:

Einen Monat vor Behandlungsbeginn

Um die Möglichkeit auszuschließen, dass bereits vor Beginn der Empfängnisverhütung eine Schwangerschaft besteht, wird empfohlen, einen ersten Schwangerschaftstest unter ärztlicher Überwachung durchzuführen und dessen Datum und Befund zu dokumentieren. Der Zeitpunkt dieses Schwangerschaftstests sollte sich bei Patientinnen ohne regelmäßigen Zyklus an der

sexuellen Aktivität der Patientin orientieren und ca. 3 Wochen nach dem letzten ungeschützten Geschlechtsverkehr der Patientin durchgeführt werden. Der verschreibende Arzt muss die Patientin über empfängnisverhütende Maßnahmen aufklären.

Bei Behandlungsbeginn

Ein ärztlich überwachter Schwangerschaftstest ist außerdem im Rahmen der Untersuchung, bei der Toctino verschrieben wird, bzw. innerhalb der letzten 3 Tage vor dem Untersuchungstermin beim verschreibenden Arzt durchzuführen. Dieser Schwangerschaftstest muss so lange hinausgeschoben werden, bis die Patientin mindestens 1 Monat lang eine zuverlässige Methode der Empfängnisverhütung angewandt hat. Dieser Test soll sicherstellen, dass die Patientin nicht schwanger ist, wenn sie mit der Toctino-Behandlung beginnt.

Kontrolluntersuchungen

Kontrolluntersuchungen müssen in Intervallen von 28 Tagen durchgeführt werden. Die Notwendigkeit monatlicher, ärztlich überwachter Schwangerschaftstests sollte u. a. in Abhängigkeit der sexuellen Aktivität der Patientin und ihrer Menstruationsanamnese (Menstruationsanomalien, Ausbleiben von Perioden oder Amenorrhö) beurteilt werden. Sofern indiziert, muss der Kontrollschwangerschaftstest am Verschreibungstermin oder innerhalb der letzten 3 Tage vor dem Besuch beim verschreibenden Arzt erfolgen.

Am Behandlungsende

Fünf Wochen nach dem Ende der Behandlung müssen sich die Patientinnen zum Ausschluss einer Schwangerschaft einem abschließenden Schwangerschaftstest unterziehen.

Verschreibungs- und Abgabeeschränkungen

Verordnungen von Toctino müssen für Frauen im gebärfähigen Alter auf einen Behandlungszeitraum von 30 Tagen limitiert sein. Eine Fortsetzung der Therapie erfordert eine erneute Verschreibung. Idealerweise sollten der Schwangerschaftstest, die Ausstellung des Rezeptes und die Abgabe von Toctino am selben Tag erfolgen. Die Abgabe von Toctino muss innerhalb von maximal 7 Tagen nach der Ausstellung des Rezeptes erfolgen.

Männliche Patienten

Geringe Mengen Alitretinoin (oberhalb der endogenen Spiegel) wurden im Samen von einigen gesunden Probanden gefunden, die mit 40 mg Alitretinoin behandelt wurden. Von einer Anreicherung des Wirkstoffs im männlichen Samen ist nicht auszugehen. Selbst unter der Annahme einer vollständigen vaginalen Resorption dieser Menge wäre die Wirkung auf die endogenen Plasmaspiegel der Partnerin oder eines Fötus vernachlässigbar und stellt daher kein Risiko für den Fötus dar, falls die Partnerin schwanger sein sollte. Auf der Basis präklinischer Untersuchungen könnte die männliche Fertilität durch eine Behandlung mit Toctino beeinträchtigt werden (siehe Abschnitt 5.3).

Männliche Patienten müssen daran erinnert werden, dass sie ihr Arzneimittel nicht an

andere weitergeben dürfen, insbesondere nicht an Frauen.

Zusätzliche Vorsichtsmaßnahmen

Die Patienten müssen darüber aufgeklärt werden, das Arzneimittel niemals an andere Personen weiterzugeben und nicht benötigte Kapseln am Ende der Behandlung an ihre Apotheke zurückzugeben.

Patienten dürfen während und 1 Monat nach der Behandlung mit Toctino kein Blut spenden, da bei schwangeren Frauen, die eine solche Bluttransfusion erhalten, ein potenzielles Risiko für den Fötus besteht.

Aufklärungsmaterial

Um verschreibenden Ärzten, Apothekern und Patienten bei der Vermeidung einer fötalen Exposition gegenüber Alitretinoin zu helfen, wird der Zulassungsinhaber Aufklärungsmaterialien zur Verfügung stellen, welche die Warnungen zur Teratogenität von Toctino noch bestärken, Hinweise zur Empfängnisverhütung vor dem Behandlungsbeginn geben und Aufklärung über die Notwendigkeit von Schwangerschaftstests liefern. Alle Patienten, männlich und weiblich, müssen vom Arzt in vollem Umfang über das teratogene Risiko und die im Schwangerschaftsverhütungsprogramm dargelegten strengen Maßnahmen zur Empfängnisverhütung aufgeklärt werden.

Psychische Störungen

Bei mit systemischen Retinoiden (einschließlich Alitretinoin) behandelten Patienten wurde über Depressionen, Verstärkung von Depressionen, Angst, Aggressivität, Stimmungsschwankungen, psychotische Symptome und in sehr seltenen Fällen über Suizidgedanken, Suizidversuche und Suizide berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Daher sind die Patienten vor Beginn der Behandlung mit Toctino und bei jedem Arztbesuch während der Behandlung nach dem Bestehen bzw. Auftreten einer psychischen Störung, Depression oder Störung des Gemütszustands zu fragen. Die Behandlung mit Toctino ist bei Patienten abbrechen, bei denen eine Depression, eine Störung des Gemütszustands, eine Psychose oder Aggressionen auftreten. Die Patienten sind zu überwachen, bis die neuen Symptome abklingen. Eine Aufklärung von Familie oder Freunden könnte helfen, eine Verschlechterung der psychischen Verfassung wahrzunehmen. Da eine Unterbrechung der Toctino-Behandlung möglicherweise zu einer unzureichenden Linderung der Symptome führt, kann eine weitere psychiatrische Abklärung (Beratung) notwendig sein.

UV-Strahlung

Da die Wirkung von UV-Strahlung durch eine Retinoid-Therapie verstärkt wird, sollten Patienten sich keinem übermäßigen Sonnenlicht aussetzen und die unüberwachte Nutzung von Solarien vermeiden. Sofern erforderlich, sollte ein Sonnenschutzmittel mit einem Lichtschutzfaktor von mindestens 15 verwendet werden.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Patienten, die unter trockener Haut und trockenen Lippen leiden, sollte eine Feuchtigkeit spendende Salbe oder Creme und ein Lippenbalsam empfohlen werden.

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen

Die Behandlung mit anderen systemischen Retinoiden wird mit Knochenveränderungen wie vorzeitigem Epiphysenschluss, Hyperostose und Kalzifizierung von Sehnen und Bändern assoziiert.

Bei mit Alitretinoin behandelten Patienten wurden Myalgien, Arthralgien und erhöhte Kreatinphosphokinase-Werte im Serum beobachtet.

Augenerkrankungen

Die Behandlung mit Alitretinoin ist mit Augentrockenheit verbunden. Die Symptome klingen normalerweise am Behandlungsende von allein ab. Trockene Augen können durch Auftragen einer Feuchtigkeit spendenden Augensalbe oder eines Tränenersatzmittels behandelt werden. Es können Unverträglichkeitsreaktionen gegenüber Kontaktlinsen auftreten, die während der Behandlung das Tragen einer Brille erforderlich machen können.

Die Behandlung mit systemischen Retinoiden wurde mit einer Hornhauttrübung bzw. Hornhautentzündung in Verbindung gebracht. Bei mit Alitretinoin behandelten Patienten wurde eine Beeinträchtigung des Nachtsehens beobachtet. All diese Effekte verschwinden in der Regel nach Beendigung der Behandlung.

Patienten mit Sehstörungen müssen an einen Augenarzt überwiesen werden. Gegebenenfalls kann ein Absetzen von Toctino notwendig sein.

Benigne Erhöhung des Schädelinnendruckes

Bei einer Behandlung mit systemischen Retinoiden, einschließlich Alitretinoin, wurde eine benigne Erhöhung des Schädelinnendruckes beobachtet, wobei einige dieser Fälle bei gleichzeitiger Anwendung von Tetrazyklinen auftraten (siehe Abschnitt 4.3 und Abschnitt 4.5). Zeichen und Symptome einer benignen Erhöhung des Schädelinnendruckes sind unter anderem Kopfschmerzen, Übelkeit und Erbrechen, Visusstörungen und Papillenödem. Patienten, bei denen Anzeichen einer benignen Erhöhung des Schädelinnendruckes auftreten, müssen die Behandlung mit Toctino unverzüglich abbrechen.

Fettstoffwechsel

Unter der Behandlung mit Alitretinoin wurden Fälle erhöhter Plasmacholesterin- und Triglyceridwerte beobachtet. Serumcholesterin und Triglyceride (Nüchternwerte) sollten überwacht werden. Wenn eine Hypertriglyceridämie durch geeignete alimentäre und ggf. medikamentöse Maßnahmen nicht auf ein akzeptables Niveau einzustellen ist, muss die Behandlung mit Toctino abgebrochen werden.

Pankreatitis

Wenn Symptome einer Pankreatitis auftreten, ist die Behandlung mit Toctino abzubrechen (siehe Abschnitt 4.8). Triglyceridwerte über 800 mg/dl (9 mmol/l) gehen gelegentlich mit einer akuten Pankreatitis einher, die tödlich verlaufen kann.

Schilddrüsenfunktion

Unter der Behandlung mit Alitretinoin wurden in Schilddrüsenfunktionstests Verände-

rungen, zumeist in Form einer reversiblen Senkung des Thyreotropinwerts (TSH) und des T4-Werts (freies Thyroxin), beobachtet.

Leber- und Gallenerkrankungen

Unter der Behandlung mit anderen systemischen Retinoiden kam es zu einem vorübergehenden und reversiblen Anstieg der Lebertransaminasen. In Fällen, bei denen eine klinisch relevante, anhaltende Erhöhung der Transaminasewerte auftritt, muss eine Reduzierung der Dosis oder ein Abbruch der Therapie in Erwägung gezogen werden.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Systemische Retinoide, einschließlich Alitretinoin, wurden bei Patienten ohne Darmerkrankungen in der Anamnese mit entzündlichen Darmerkrankungen (einschließlich lokal begrenzter Ileitis) in Verbindung gebracht. Bei Auftreten einer schweren Diarrhö sollte eine Untersuchung auf eine chronisch entzündliche Darmerkrankung (CED) erfolgen. Im Falle einer derartigen Diagnose muss die Behandlung mit Toctino sofort abgebrochen werden.

Allergische Reaktionen

Im Zusammenhang mit systemischen Retinoiden wurde selten von anaphylaktischen Reaktionen, in einigen Fällen nach vorhergehender topischer Anwendung von Retinoiden, berichtet. Allergische Hautreaktionen traten ebenfalls selten auf.

Es wurde von schweren Fällen einer allergischen Vasculitis, oft in Verbindung mit Purpura (Hämatome und rote Flecken) an den Extremitäten und extrakutaner Beteiligung berichtet. Schwere allergische Reaktionen erfordern eine Unterbrechung der Behandlung und sorgsame Beobachtung.

Patienten mit Risikofaktoren

Bei Patienten mit Diabetes mellitus, starkem Übergewicht, kardiovaskulären Risikofaktoren oder Fettstoffwechselstörungen könnten unter der Behandlung mit Toctino häufigere Kontrollen der Serumlipidwerte und/oder des Blutzuckerspiegels notwendig sein.

Sorbitol

Toctino Weichkapseln enthalten Sorbitol. Patienten mit der seltenen hereditären Fructose-Intoleranz sollten Toctino nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Pharmakokinetische Wechselwirkungen

Alitretinoin wird durch Cytochrom P450 (CYP) 2C9, CYP2C8, CYP3A4 verstoffwechselt und durchläuft eine Isomerisierung.

Gleichzeitige Anwendung anderer Arzneimittel mit möglichem Einfluss auf die Pharmakokinetik von Alitretinoin

Die gleichzeitige Anwendung von CYP3A4-Inhibitoren wie Ketoconazol führt zu einer Erhöhung des Alitretinoin-Spiegels. Daher ist eine Reduzierung der Dosis auf 10 mg in Betracht zu ziehen. Die Auswirkungen anderer CYP3A4-Inhibitoren wurden nicht untersucht.

Eine Reduzierung der Dosierung auf 10 mg ist bei gleichzeitiger Anwendung von Alitretinoin und starken CYP2C9-Inhibitoren

(z. B. Fluconazol, Miconazol, Oxandrolon) oder starken CYP2C8-Inhibitoren (z. B. Gemfibrozil) in Betracht zu ziehen.

Simvastatin beeinflusste die Pharmakokinetik von Alitretinoin nicht.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Alitretinoin und Ciclosporin wurden keine pharmakokinetischen Wechselwirkungen beobachtet.

Wirkung von Alitretinoin auf die Pharmakokinetik gleichzeitig angewandeter Arzneimittel

Alitretinoin kann die Exposition gegenüber Substraten von CYP2C8 erhöhen; daher wird die gleichzeitige Anwendung mit Amiodaron (einem Substrat von CYP2C8 mit langer Halbwertszeit und geringer therapeutischer Breite) nicht empfohlen. Vorsicht ist geboten bei der gleichzeitigen Anwendung von Alitretinoin und anderen Arzneimitteln, die Substrate von CYP2C8 sind (z. B. Paclitaxel, Rosiglitazon, Repaglinid).

Reduktionen der Plasmaspiegel von Simvastatin und Simvastatinsäure von < 25 % wurden bei gleichzeitiger Anwendung mit Alitretinoin beobachtet. Der Einfluss auf andere ähnliche Arzneimittel wurde nicht untersucht.

Alitretinoin beeinflusste die Pharmakokinetik von Ketoconazol oder Ciclosporin nicht.

Pharmakodynamische Wechselwirkungen

Aufgrund des Risikos einer Hypervitaminose A darf Alitretinoin nicht gemeinsam mit Vitamin A oder anderen Retinoiden eingenommen werden.

Bei gleichzeitiger Gabe von Retinoiden und Tetrazyklinen wurden Fälle einer benignen Erhöhung des Schädelinnendruckes (Pseudotumor cerebri) berichtet. Die gleichzeitige Anwendung von Tetrazyklinen muss daher vermieden werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Toctino ist bei schwangeren Frauen absolut kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Wenn trotz der Schwangerschaftsverhütungsmaßnahmen während oder innerhalb eines Monats nach der Behandlung mit Toctino eine Schwangerschaft eintritt, besteht ein hohes Risiko ernsthafter und schwerwiegender Missbildungen des Fötus.

Alitretinoin ist ein Retinoid und hat somit eine stark teratogene Wirkung. Zu den fetalen Missbildungen bei einer Exposition gegenüber Retinoiden gehören Anomalien des Zentralnervensystems (Hydrocephalus, Missbildungen/Anomalien des Kleinhirns, Microcephalie), Gesichtsdysmorphie, Lippen-Kiefer-Gaumenspalte, Fehlbildungen des äußeren Gehörgangs (Fehlen der Ohrmuschel, schmaler oder fehlender äußerer Gehörgang), Fehlbildungen der Augen (Microphthalmie), kardiovaskuläre Fehlbildungen (konotrunkale Fehlbildungen wie Fallot-Tetralogie, Transposition der großen Ge-

fäße, Septumdefekte), Fehlbildungen der Thymusdrüse und der Nebenschilddrüsen. Außerdem ist die Inzidenz von Spontanaborten erhöht.

Sollte bei einer mit Toctino behandelten Frau eine Schwangerschaft auftreten, muss die Behandlung abgebrochen und die Patientin zur Abklärung und Beratung an einen im Bereich der Teratologie spezialisierten oder erfahrenen Arzt überwiesen werden.

Stillzeit

Da Alitretinoin stark lipophil ist, ist der Übergang in die Muttermilch sehr wahrscheinlich. Aufgrund der möglichen Risiken für das gestillte Kind ist die Anwendung von Alitretinoin bei stillenden Müttern kontraindiziert.

Fertilität

Geringe Mengen Alitretinoin (oberhalb der endogenen Spiegel) wurden im Samen von einigen gesunden Probanden gefunden, die mit 40 mg Alitretinoin behandelt wurden. Von einer Anreicherung des Wirkstoffs im männlichen Samen ist nicht auszugehen. Selbst unter der Annahme einer vollständigen vaginalen Resorption dieser Menge wäre die Wirkung auf die endogenen Plasmaspiegel der Partnerin oder eines Fötus vernachlässigbar und stellt daher kein Risiko für den Fötus dar, falls die Partnerin schwanger sein sollte. Auf der Basis präklinischer Untersuchungen könnte die männliche Fertilität durch eine Behandlung mit Toctino beeinträchtigt werden (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Unter der Behandlung mit Alitretinoin und anderen Retinoiden wurde eine Beeinträchtigung des Nachtsehens beobachtet. Patienten sollten auf dieses potenzielle Problem hingewiesen und zu entsprechender Vorsicht beim Führen von Fahrzeugen oder Bedienen von Maschinen in der Dunkelheit angehalten werden.

4.8 Nebenwirkungen

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Toctino bei Patienten mit schwerem chronischen Handekzem (CHE), das auf die Behandlung mit potenten topischen Kortikosteroiden nicht

	Sehr häufig (≥ 1/10)	Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1000 bis < 1/100)	Selten (≥ 1/10000 bis < 1/1000)	Nicht bekannt
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		Anämie, erhöhte Eisenbindungskapazität, Monozytopenie, Thrombozytose			
Erkrankungen des Immunsystems					Anaphylaktische Reaktionen, Überempfindlichkeit
Endokrine Erkrankungen		TSH erniedrigt, freies T4 erniedrigt			
Psychiatrische Erkrankungen		Depression			Stimmungsschwankungen, Suizidgedanken
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Schwindel		Benigne Erhöhung des Schädelinnendruckes	
Augenerkrankungen		Konjunktivitis, trockenes Auge, Augenirritation	Verschwommenes Sehen, Katarakt		Verminderte Sehfähigkeit bei Dunkelheit
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths		Tinnitus			
Gefäßerkrankungen		Gesichtsröte, Hypertonie		Vaskulitis	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			Epistaxis		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Übelkeit, Mundtrockenheit, Erbrechen	Dyspepsie		Entzündliche Darmerkrankung
Leber- und Gallenerkrankungen		Erhöhte Transaminasen ¹⁾			
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Trockene Haut, trockene Lippen, Cheilitis, Ekzem ¹⁾ , Dermatitis ¹⁾ , Erythem, Alopezie	Pruritus, Hautausschlag, Hautexfoliation, asteatotisches Ekzem		
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen		Arthralgie ¹⁾ , Myalgie ¹⁾	Exostose, (Hyperostose), Spondylitis ankylosans		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Abgeschlagenheit (Fatigue)			Peripheres Ödem
Untersuchungen	Hypertriglyceridämie, erniedrigte Lipoproteine (HDL), Hypercholesterolemie	Erhöhte Kreatinphosphokinase im Blut			

¹⁾ Die Gesamtinzidenz unerwünschter Ereignisse war nicht höher als die Gesamtinzidenz unerwünschter Ereignisse in der entsprechenden Placebogruppe.

anspricht, wurde in zwei randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten klinischen Studien untersucht (siehe Abschnitt 5.1).

Die unter einer Alitretinoin-Therapie am häufigsten beobachteten unerwünschten Wirkungen sind: Kopfschmerzen (30 mg: 23,9%; 10 mg: 10,8%), Erythem (30 mg: 5,5%; 10 mg: 1,7%), Übelkeit (30 mg: 5,1%; 10 mg: 2,4%), Gesichtsröte (30 mg: 5,9%; 10 mg: 1,6%), und Änderungen der Laborwerte in Form erhöhter Triglyceridwerte (30 mg: 35,4%; 10 mg: 17,0%), erhöhter Cholesterinwerte (30 mg: 27,8%; 10 mg: 16,7%), erniedrigter Thyreotropinwerte (TSH, 30 mg: 8,4%; 10 mg: 6,0%) und erniedrigter Werte an freiem T4 (30 mg: 10,5%; 10 mg: 2,9%). Diese reversiblen unerwünschten Wirkungen sind dosisabhängig und können durch eine Dosisreduzierung gemindert werden.

Siehe Tabelle auf Seite 4

Mit Retinoiden (einschließlich Alitretinoin) werden psychische Beeinträchtigungen, insbesondere Depression, Stimmungsschwankungen und Suizidgedanken in Verbindung gebracht. In klinischen Prüfungen, die unter Ausschluss von Patienten mit psychiatrischen Erkrankungen oder einer psychiatrischen Vorgeschichte erfolgten, wurden die Patienten anhand des CES-D-Score (Center for Epidemiological Studies-Depression) auf Depression überwacht. Bei Behandlung mit Alitretinoin wurden keine Änderungen im CES-D-Score beobachtet.

Die folgenden unerwünschten Ereignisse wurden nicht in klinischen Studien mit Alitretinoin, aber bei anderen Retinoiden beobachtet: Diabetes mellitus, Farbenblindheit (eingeschränktes Farbsehen) und Unverträglichkeit von Kontaktlinsen (siehe Abschnitt 4.4).

Die Behandlung mit systemischen Retinoiden wird mit Veränderungen in der Knochenmineralisierung und extraossären Verkalkungen in Verbindung gebracht. In klinischen Prüfungen zu Alitretinoin fanden sich bei Patienten mit chronischem Handekzem vor der Behandlung (Baseline) häufig degenerative Veränderungen der Wirbelsäule und Kalzifizierungen der Bänder, wobei bei einer kleinen Anzahl von Patienten während der Behandlung eine geringfügige Progression zu verzeichnen war. Diese Beobachtungen waren im Einklang mit altersbezogenen degenerativen Veränderungen. Knochenichtmessungen ergaben keinen Hinweis einer dosisabhängigen Wirkung auf die Knochenmineralisierung.

Sojaöl kann sehr selten allergische Reaktionen hervorrufen.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de, anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Alitretinoin ist ein Vitamin-A-Derivat. In onkologischen klinischen Studien wurde Alitretinoin in Dosierungen verabreicht, die mehr als das 10-fache der bei chronischem Handekzem verabreichten therapeutischen Dosis betragen. Die beobachteten unerwünschten Wirkungen entsprachen der mit Retinoiden einhergehenden Toxizität und beinhalteten starke Kopfschmerzen, Diarrhö, Gesichtsröte und Hypertriglyceridämie. Diese Erscheinungen waren reversibel.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: andere Dermatika

ATC-Code: D11AH04

Wirkmechanismus

Die pharmakologische Wirkung von Retinoiden lässt sich durch deren Wirkung auf die Zellvermehrung, Zelldifferenzierung, Apoptose, Angiogenese, Keratinisierung, Sebumsekretion und Immunmodulation erklären. Im Gegensatz zu anderen Retinoiden, die spezifische Agonisten entweder der RAR- oder der RXR-Rezeptoren sind, lagert sich Alitretinoin an Rezeptoren beider Rezeptorfamilien an. Der Wirkmechanismus von Alitretinoin beim chronischen Handekzem ist nicht bekannt. Alitretinoin zeigt eine immunmodulatorische und antiinflammatorische Wirkung, die für Hautentzündungen von Bedeutung ist. Alitretinoin unterdrückt die Produktion von Chemokinen, die an der Rekrutierung von Leukozyten in die entzündeten Hautbereiche beteiligt sind, reduziert die Expansion von T-Lymphozyten und Antigen-präsentierenden Zellen, und hemmt den Effekt auf die Zelldifferenzierung. Die bei ekzematösen Hautläsionen exprimierte CXCR3-Liganden und CCL20-Chemokine werden in Zytokin-stimulierten Keratinozyten und Endothelzellen der Haut durch Alitretinoin herunterreguliert. Darüber hinaus unterdrückt Alitretinoin die Expansion Zytokin-aktivierter Leukozyten-Subpopulationen und Antigen-präsentierender Zellen.

Es wurde beobachtet, dass Alitretinoin beim Menschen nur einen minimalen Einfluss auf die Sebumsekretion hat.

Klinische Wirksamkeit

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Toctino wurde bei Patienten mit schwerem chronischen Handekzem (CHE), das auf die Behandlung mit potenten topischen Kortikosteroiden nicht anspricht, in zwei randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studien der Phase 3 evaluiert.

Hauptzielkriterium bei diesen Studien war der Anteil an Patienten, deren Hände nach dem Physician's Global Assessment (PGA) Score bei Therapieende vollständig oder fast vollständig abgeheilt waren (siehe Tabelle 1 auf Seite 6). Die Behandlungsdauer betrug 12 bis 24 Wochen.

Die Studie BAP00089 (BACH) wurde in Europa und Kanada unter Beteiligung von 1032 Patienten mit schwerem chronischen Handekzem durchgeführt, die kein oder ein nur vorübergehendes Ansprechen auf po-

tente topische Kortikosteroide gezeigt hatten (anfängliche Verbesserung, gefolgt von einer Verschlechterung der Krankheit trotz anhaltender Behandlung), oder die eine Unverträglichkeit gegenüber potenten topischen Kortikosteroiden aufwiesen. Alle Phänotypen des chronischen Handekzems wurden eingeschlossen; etwa 30% der Patienten wiesen ein ausschließlich hyperkeratotisches CHE auf, bei der Mehrheit der Patienten traten jedoch mehrere Phänotypen auf. Nahezu alle Patienten hatten Zeichen einer Hautentzündung, im Sinne von Erythem und/oder Vesikeln. Die Behandlung mit Alitretinoin zeigte im Vergleich zu Placebo einen signifikant höheren Anteil an Patienten, deren Hände vollständig/fast vollständig abgeheilt waren. Das Ansprechen war dosisabhängig (siehe Tabelle 1).

Nebenzielkriterien waren der Anteil an Patienten, die teilweise auf die Behandlung ansprachen (Patienten, die mindestens einen leichten Schweregrad der Krankheit erzielten), die Zeit bis zum Ansprechen auf die Behandlung (die Zeit bis zum Erreichen vollständig bzw. fast vollständig abgeheilte Hände), die Reduzierung des modifizierten Total Lesion Symptom Score (mTLSS), die subjektive Einschätzung der Krankheitschwere durch den Patienten (PaGA) und die Reduzierung der Ausdehnung der Erkrankung (siehe Tabelle 1).

Die zweite Studie, BAP01346 (HANDEL), wurde in den USA unter Beteiligung von 596 Patienten mit schwerem CHE durchgeführt, die kein oder ein nur vorübergehendes Ansprechen auf potente topische Kortikosteroide gezeigt hatten (anfängliche Verbesserung, gefolgt von einer Verschlechterung der Krankheit trotz anhaltender Behandlung), oder die eine Unverträglichkeit gegenüber potenten topischen Kortikosteroiden aufwiesen. Ein Nicht-Ansprechen wurde als Vorliegen eines schweren CHE nach mindestens zweiwöchiger Behandlung der Patienten mit einem hochpotenten topischen Kortikosteroid während einer 16-wöchigen Run-in Periode definiert. Alle Phänotypen des CHEs wurden eingeschlossen.

Nebenzielkriterien waren die geschätzte mediane Zeit bis zum Ansprechen (Zeit vom Beginn der Behandlung mit der randomisiert zugeordneten Studienmedikation bis zur ersten Beurteilung der Hände nach dem PGA Score als vollständig oder fast vollständig abgeheilt), die Reduzierung des modifizierten Total Lesion Symptom Score (mTLSS), die subjektive Einschätzung der Krankheitschwere durch den Patienten (PaGA) und die Reduzierung der Ausdehnung der Erkrankung bei Therapieende (siehe Tabelle 1).

Dauer der Behandlung

Eine longitudinale Dosis-Wirkungs-Analyse von Phase III Studien (BAP00089, BAP01346 und BAP00091 – Kohorte A) zeigte, dass zwischen der Dauer der Behandlung und der Wahrscheinlichkeit für einen Rückfall kein Zusammenhang bestand, sobald die Hände der Patienten vollständig oder fast vollständig abgeheilt waren. Daher wird bei Patienten, deren Hände in einem Zeitraum von weniger als 24 Wochen vollständig

Tabelle 1: Ergebnisse: Hauptzielkriterium und wichtigste Nebenzieldkriterien

	BAP00089 (BACH)			BAP01346 (HANDEL)	
Hauptzielkriterium	10 mg	30 mg	Placebo	30 mg	Placebo
ITT-Population	N = 418	N = 409	N = 205	N = 298	N = 298
PGA bei Behandlungsende n (%)					
Responder – Gesamt	115 (27,5 %)	195 (47,7 %)	34 (16,6 %)	118 (39,6 %)	44 (14,8 %)
Vollständig abgeheilt	39 (9,3 %)	90 (22,0 %)	6 (2,9 %)	58 (19,5 %)	14 (4,7 %)
Fast vollständig abgeheilt	76 (18,2 %)	105 (25,7 %)	28 (13,7 %)	60 (20,1 %)	30 (10,1 %)
Vergleich zu Placebo ^a	p = 0,004	p < 0,001	NA	p < 0,001	NA
Nebenzieldkriterien					
PaGA bei Behandlungsende n (%)					
Vollständig oder fast vollständig abgeheilt	101 (24,2 %)	163 (39,9 %)	31 (15,1 %)	117 (39,3 %)	41 (13,8 %)
Vergleich zu Placebo ^a	p = 0,013	p < 0,001	NA	p < 0,001	NA
Prozentuale Veränderung des mTLSS von der Baseline bis zum Behandlungsende					
Mittelwert (STD)	-50,79 (36,13)	-60,80 (38,58)	-37,30 (37,65)	-53,99 (40,16)	-29,86 (37,83)
Median	-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
Vergleich zu Placebo ^b	p < 0,001	p < 0,001	NA	p < 0,001	NA
Prozentuale Veränderung der Ausdehnung der Erkrankung von der Baseline bis zum Behandlungsende					
Mittelwert (STD)	-40,01 (49,57)	-54,15 (46,89)	-31,93 (45,56)	-46,56 (53,75)	-24,20 (48,21)
Median	-50,0	-75,0	-33,33	-62,50	-18,20
Min – Max	-100 – 200	-100 – 140	-100 – 130	-100 – 166,7	-100 – 140
Vergleich zu Placebo ^b	p = 0,016	p < 0,001	NA	p < 0,001	NA
Mediane Zeit bis zum Ansprechen der Responder bei Behandlungsende					
Median (Tage)	115,0	85,0	141	65,0	117,0
Vergleich zu Placebo ^c	p = 0,01	p < 0,001	NA	p < 0,001	NA
Partielle Ansprechrates (vollständig abgeheilt, fast vollständig abgeheilt oder leichte Erkrankung)					
N (%)	207 (49,5 %)	254 (62,1 %)	74 (36,1 %)	NA	NA

a: Chi-Quadrat Test mit Kontinuitätskorrektur zum paarweisen Vergleich mit Placebo für den Responderanteil.

b: Nicht-parametrischer Kruskal Wallis Test zum Vergleich mit Placebo für die durchschnittliche Veränderung gegenüber der Baseline.

c: Log-Rank Test im Vergleich zu Placebo für die mediane Zeit bis zum Ansprechen.

oder fast vollständig abgeheilt sind, ein Abbruch der Behandlung empfohlen (siehe Abschnitt 4.2). In den pivotalen klinischen Studien brach die Erkrankung bei 67 % der Patienten, die auf die Behandlung mit Alitretinoin ansprachen, innerhalb von 24 Wochen nach Beendigung der Behandlung nicht wieder in schwerer Form aus. Diese Patienten wären daher in diesem Zeitraum keine Kandidaten für eine erneute Behandlung.

Erneute Behandlung

In einer Studie zu erneuter Behandlung (BAP00091 – Kohorte A) wurde die Wirksamkeit und Sicherheit eines zweiten Behandlungszyklus an Patienten untersucht, die zuvor auf die Behandlung in der Studie BAP00089 ansprachen, aber einen Rückfall erlitten. Die Patienten wurden randomisiert entweder der gleichen Dosis wie bei der anfänglichen Behandlung (10 mg oder 30 mg) oder Placebo zugeordnet; diese Verteilung erfolgte in einem 2:1-Verhältnis (Alitretinoin N = 70, Placebo N = 47). Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass Patienten, die zuvor auf eine Behandlung mit Alitretinoin ansprachen, von einer Wiederholung der Behandlung profitieren können.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Absorption

Alitretinoin ist ein schwach permeierender Wirkstoff mit einer geringen Löslichkeit und

einer geringen und variablen Bioverfügbarkeit. Alitretinoin wird im nüchternen Zustand nicht einheitlich aus dem Gastrointestinaltrakt absorbiert. Die systemische Exposition ist bei Einnahme mit einer fettreichen Mahlzeit wesentlich erhöht (> zweifach).

Mit einem gastrointestinalen Modell generierte *In-vitro*-Daten weisen darauf hin, dass die für die Absorption verfügbare Menge an Alitretinoin mit der Aufnahme von Fett variiert (die für die Absorption verfügbare Menge ist bei Gabe mit einer Mahlzeit bestehend aus etwa 25 % Fett geringer als bei Gabe mit einer Mahlzeit bestehend aus ~ 40 % oder ~ 60 % Fett). Daher sollte Alitretinoin zur Maximierung der Exposition einmal täglich mit einer Hauptmahlzeit eingenommen werden, vorzugsweise jeweils zur gleichen Tageszeit.

Nach der einmal täglichen Einnahme von 30 mg Alitretinoin mit einer Mahlzeit, die etwa 40 % Fett enthält, beträgt die mediane T_{max} 4 Stunden, die durchschnittliche C_{max} 177 ng/ml und die durchschnittliche $AUC_{(0-9)}$ 405 ng* h /ml.

Die maximalen Plasmakonzentrationen (C_{max}) von Alitretinoin und die Exposition (AUC) erhöhen sich mit zunehmenden Einzeldosen im Bereich von 5 bis 150 mg. Die Werte für die AUC von Alitretinoin erhöhen

sich bei einmal täglichen Dosierungen von 10 mg bis 30 mg proportional zur Dosis. Die C_{max} von Alitretinoin erhöht sich gegebenenfalls unterproportional zur zunehmenden Dosis.

Verteilung

Alitretinoin liegt zu 99,1 % an Plasmaproteine gebunden vor. Das Verteilungsvolumen von Alitretinoin ist schätzungsweise größer als das extrazelluläre Volumen (> 14 l), aber geringer als das Gesamtkörperwasser.

Metabolismus

Alitretinoin wird durch CYP2C9-, CYP2C8- und CYP3A4-Isoenzyme metabolisiert und in 4-oxo-Alitretinoin umgewandelt. Bei beiden Verbindungen findet eine Isomerisierung zu Tretinoin (oder Isotretinoin) und deren 4-oxo-Metaboliten statt. Nach oraler Einnahme von Alitretinoin ist 4-oxo-Alitretinoin der hauptsächlich beobachtete aktive zirkulierende Metabolit mit einer AUC, die zu > 70 % der AUC des Ausgangsmoleküls beiträgt. Die Isomere von Alitretinoin (Tretinoin, Isotretinoin) und 4-oxo-Alitretinoin (4-oxo-Tretinoin und 4-oxo-Isotretinoin) sind von untergeordneter Bedeutung und tragen zu < 12 % der Exposition gegenüber dem Ausgangsmolekül bei. 4-oxo-Alitretinoin wird weiter glucuronidiert und über den Harn ausgeschieden.

Die Pharmakokinetik von Alitretinoin oder seinen erfassten Metaboliten weist keine einheitlichen zeitabhängigen Veränderungen (weder Induktion noch Akkumulation) auf.

Elimination

Alitretinoin ist ein endogenes Retinoid. Alitretinoin-Konzentrationen fallen innerhalb von 2 bis 3 Tagen nach Behandlungsende auf endogene Spiegel zurück.

Eine radioaktiv markierte Dosis Alitretinoin wurde vollständig ausgeschieden, wobei ca. 94 % der Dosis innerhalb von 14 Tagen wiedergefunden wurde. Radioaktiv markiertes Material wurde hauptsächlich über den Harn in Form von Metaboliten (63 %, < 1 % als unverändertes Ausgangsmolekül) und zu einem kleineren Anteil (ca. 30 %, 1 % als unverändertes Ausgangsmolekül) über die Fäzes ausgeschieden. Die in den Ausscheidungen am stärksten vertretene Verbindung ist das Glucuronid des 4-oxo-Alitretinoin, das 6,5 % der Dosis im Urin ausmacht.

Die Eliminationshalbwertszeit betrug durchschnittlich 9 Stunden für Alitretinoin und 10 Stunden für 4-oxo-Alitretinoin.

Pharmakokinetik bei speziellen Patientengruppen

In einer Studie mit 32 Patienten mit mittelschwerem bis schwerem CHE, die über einen Zeitraum von 12 bis 24 Wochen mit Alitretinoin behandelt wurden, wurde die Pharmakokinetik von Alitretinoin und seinen erfassten Metaboliten bei speziellen Patientengruppen (Übergewicht, Geschlecht, Alter und Beeinträchtigung der Nierenfunktion) evaluiert. Diese Analysen zeigten:

Übergewicht

Ein erhöhtes Körpergewicht oder ein erhöhter Body Mass Index (BMI) führt zu keinen klinisch signifikanten Änderungen der Exposition gegenüber Alitretinoin oder 4-oxo-Alitretinoin.

Geschlecht

Es bestehen keine klinisch signifikanten geschlechtsspezifischen Unterschiede in der AUC und C_{max} von Alitretinoin oder 4-oxo-Alitretinoin.

Ältere Patienten

Während die Daten zur Pharmakokinetik bei älteren Patienten begrenzt sind ($n = 6$ für Patienten im Alter von über 60 Jahren und $n = 3$ für Patienten im Alter von über 65 Jahren), scheint kein Zusammenhang zwischen zunehmendem Alter und der Dosis-normierten AUC oder C_{max} von Alitretinoin oder 4-oxo-Alitretinoin zu bestehen.

Ein longitudinales Dosis-Wirkungsmodell klinischer Wirksamkeitsstudien zeigt, dass ältere Patienten ($n = 126$) früher und ausgeprägter auf die Behandlung ansprechen und mit geringerer Wahrscheinlichkeit einen Rückfall erleiden, die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten erhöhter Triglyceridwerte nach 12- bis 16-wöchiger Behandlung jedoch höher ist.

Beeinträchtigung der Nierenfunktion

Während für Patienten mit mittelschwerer Einschränkung der Nierenfunktion keine Daten zur Pharmakokinetik vorliegen, wird die Pharmakokinetik von Alitretinoin durch

eine leichte Einschränkung der Nierenfunktion nicht beeinflusst, wobei die durchschnittliche AUC bei Patienten mit einer geschätzten Kreatinin-Clearance von 60–90 ml/min ($n = 8$) bzw. > 90 ml/min ($n = 23$) 342 (Bereich von 237–450) bzw. 312 (195–576) ng²h/ml beträgt, normiert auf eine Dosis Alitretinoin von 30 mg. Die C_{max} und AUC_(0–t) von 4-oxo-Alitretinoin kann bei Patienten mit leichter Einschränkung der Nierenfunktion leicht erhöht sein, der Effekt ist jedoch gering (< 20%).

Für Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (CrCl < 30 ml/min) oder terminaler Niereninsuffizienz liegen keine Daten vor.

Beeinträchtigung der Leberfunktion

Eine Studie zur Pharmakokinetik, die mit 8 Patienten mit Leberzirrhose und Child-Pugh-Grad A (leicht, $n = 6$) oder B (mittelgradig, $n = 2$) und mit 8 hinsichtlich Geschlecht, Alter, Körpergröße und Körpergewicht passenden gesunden Probanden durchgeführt wurde, zeigt, dass zwischen Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion und gesunden Probanden keine klinisch relevanten Unterschiede hinsichtlich der C_{max} (Mittelwert \pm Standardabweichung [SD]: 101 \pm 40 ng/ml vs. 144 \pm 40 ng/ml) oder der AUC (Mittelwert \pm SD: 248 \pm 116 ng/ml vs. 314 \pm 86 ng/ml) von Alitretinoin bestehen. Die C_{max} (Mittelwert \pm SD: 30 \pm 20 ng/ml vs. 56 \pm 25 ng/ml) und AUC (Mittelwert \pm SD: 162 \pm 82 ng/ml vs. 219 \pm 49 ng/ml) von 4-oxo-Alitretinoin sind bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion geringer.

Für Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung liegen keine und für Patienten mit mittelschwerer Leberfunktionsstörung nur begrenzte Daten vor.

Nicht untersucht wurde die Alitretinoin-Kinetik bei Patienten unter 18 Jahren.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Akute Toxizität

Wie bei anderen Retinoiden war die akute Toxizität von Alitretinoin an Mäusen und Ratten gering. Die LD₅₀ nach intraperitonealer Applikation betrug > 4000 mg/kg nach 24 Stunden und 1400 mg/kg nach 10 Tagen. Die ungefähre LD₅₀ nach oraler Applikation betrug bei Ratten 3000 mg/kg.

Chronische Toxizität

Alitretinoin wurde in Langzeitstudien von bis zu 9 Monaten an Hunden und in 6-monatigen Studien an Ratten getestet. Anzeichen einer dosisabhängigen Toxizität traten bei Expositionen auf, die basierend auf der AUC der therapeutischen Exposition im Menschen entsprachen. Die Auswirkungen waren für Retinoide charakteristisch (übereinstimmend mit den Symptomen einer Hypervitaminose A) und im Allgemeinen spontan reversibel.

Teratogenität

Wie andere Retinoide hat sich Alitretinoin *in vitro* und *in vivo* als teratogen erwiesen.

Aufgrund des teratogenen Potentials von Alitretinoin müssen Frauen im gebärfähigen Alter während und 1 Monat nach der Alitretinoin-Therapie strenge Maßnahmen zur Empfängnisverhütung befolgen (siehe Abschnitt 4.3, Abschnitt 4.4 und Abschnitt 4.6).

Fertilität

Alitretinoin wurde in einer Studie zu den Auswirkungen auf die Fertilität und frühe Embryonalentwicklung von Ratten getestet. Keine Auswirkungen auf männliche oder weibliche Fortpflanzungsparameter wurden bei der höchsten untersuchten Dosierung beobachtet, welche zu ähnlichen Plasmakonzentrationen wie diejenigen, die bei Menschen beobachtet werden, führte.

Wie bei anderen Retinoiden wurden in Tierversuchen reversible Veränderungen in Form einer gestörten Spermatogenese verbunden mit degenerativen Veränderungen der Hoden beobachtet. Der Sicherheitsabstand hinsichtlich des no-effect Toxizitätslevels auf die männlichen Reproduktionsorgane betrug bei Hunden 1–6 bezogen auf eine Dosis von 30 mg beim Menschen.

Mutagenität

Alitretinoin hat sich weder in *In-vitro*- noch in *In-vivo*-Versuchen als mutagen erwiesen.

Karzinogenität

Alitretinoin wurde in 2-Jahres-Karzinogenitätsstudien an Ratten und Mäusen getestet. Bei höheren Dosen wurde eine dosisabhängige, retinoid-spezifische Toxizität beobachtet, wobei jedoch kein karzinogenes Potential festgestellt wurde.

Phototoxizität

Alitretinoin hat sich *in vitro* und *in vivo* als phototoxisch erwiesen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Kapselinhalt:

Raffiniertes Sojaöl (Ph. Eur.)
Partiell hydriertes Sojaöl (DAB)
Mittelkettige Triglyceride
Gelbes Wachs
all-rac-α-Tocopherol

Kapselhülle:

Gelatine
Glycerol
Sorbitol-Lösung 70 % (nicht kristallisierend) (Ph. Eur.)
Gereinigtes Wasser
Eisen (III)-oxid (E 172)

Zusätzlich für Toctino 10 mg Weichkapseln

Eisen (II, III)-oxid (E 172)

Zusätzlich für Toctino 30 mg Weichkapseln

Eisen (III)-hydroxid-oxid \times H₂O (E 172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern. In der Originalverpackung aufbewahren. Den Blister in der Faltschachtel aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/PE/PVDC/Aluminium- oder COC (Cycloolefin-Copolymer)/Aluminiumblisters.
Packungsgröße: 30 Weichkapseln.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG
80700 München
Service Tel.: 0800 1 22 33 55
Service Fax: 0800 1 22 33 66
E-Mail: produkt.info@gsk.com
<http://www.glaxosmithkline.de>

Mitvertrieb:
Stiefel GmbH & Co. KG
Industriestraße 32–36
23843 Bad Oldesloe

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Toctino 10 mg Weichkapseln
71216.00.00

Toctino 30 mg Weichkapseln
71255.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung
02.10.2008

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung
15.10.2013

10. STAND DER INFORMATION

November 2015

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

PAE 19190-91

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt