

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Alitretinoin Carefarm 30 mg Weichkapseln

**2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

Eine Weichkapsel enthält 30 mg Alitretinoin

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Sojaöl.

Jede 30 mg Weichkapsel enthält 278,83 mg Sojaöl.

Sorbitol.

Jede 30 mg Weichkapsel enthält 25,55 mg Sorbitol.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

**3. DARREICHUNGSFORM**

Weichkapsel

Alitretinoin Carefarm 30 mg Kapseln sind gelbe, ovale Weichgelatinekapseln, 13 mm x 8 mm. Sie enthalten eine gelbe bis orangene, opake, viskose Suspension.

**4. KLINISCHE ANGABEN****4.1 Anwendungsgebiete**

Alitretinoin Carefarm 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**

Alitretinoin Carefarm 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 Alitretinoin Carefarm 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 Alitretinoin Carefarm sollten idealerweise am gleichen Tag erfolgen. Die Abgabe von Alitretinoin Carefarm muss innerhalb von 7 Tagen nach Verschreibung erfolgen.

**Dosierung**

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

Die empfohlene Anfangsdosis für Alitretinoin Carefarm 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 Alitretinoin Carefarm 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 potenteren topischen Kortikosteroiden unter Kontrolle gebracht werden kann, sollte Alitretinoin Carefarm nicht verordnet werden.

## **Kinder und Jugendliche**

Alitretinoin Carefarm wird nicht zur Anwendung bei Patienten unter 18 Jahren empfohlen.

## **Beeinträchtigung der Nierenfunktion**

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

Die Anwendung von Alitretinoin Carefarm 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**

Alitretinoin Carefarm 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**

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

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

Alitretinoin Carefarm enthält Sojaöl. Patienten mit bestehenden Allergien gegen Erdnüsse oder Soja dürfen dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

Alitretinoin Carefarm ist bei stillenden Frauen kontraindiziert.

Alitretinoin Carefarm 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****Teratogene Effekte**

Alitretinoin Carefarm ist ein starkes menschliches Teratogen, das schwere und lebensbedrohliche Missbildungen beim ungeborenen Kind verursacht.

**Alitretinoin Carefarm ist streng kontraindiziert bei:**

- schwangeren Frauen
- Frauen im gebärfähigen Alter, es sei denn, es werden alle Bedingungen des Schwangerschaftsverhütungsprogramms eingehalten

**Schwangerschaftsverhütungsprogramm**

Dieses Arzneimittel ist TERATOGEN.

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

- Alitretinoin Carefarm ist angezeigt bei Erwachsenen mit schwerem chronischen Handekzem, das auf die Behandlung mit potenten topischen Kortikosteroiden nicht anspricht (siehe Abschnitt 4.1).
- Die Gebärfähigkeit muss bei allen weiblichen Patienten individuell beurteilt 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 einen Monat vor der Behandlung, während der gesamten Behandlung und für einen Monat nach Behandlungsende. Es müssen mindestens eine sehr zuverlässige Methode zur Empfängnisverhütung (d. h. eine nutzerunabhängige Methode) oder zwei sich ergänzende nutzerabhängige Maßnahmen zur Empfängnisverhütung angewendet werden.
- Die individuelle Situation jeder Patientin soll bei der Wahl der Empfängnisverhütungsmethode beurteilt und die Patientin in die Diskussion einbezogen werden, um ihre Mitarbeit und die Einhaltung der gewählten Maßnahmen sicherzustellen.
- Auch im Falle einer Amenorrhö muss die Patientin alle Anweisungen für eine zuverlässige Empfängnisverhütung befolgen.
- Die Patientin ist über die möglichen Konsequenzen einer Schwangerschaft informiert und versteht diese. Sie ist sich darüber im Klaren, dass sie sich bei einem möglichen Risiko, dass eine Schwangerschaft eingetreten ist, oder bei einem Schwangerschaftsverdacht unverzüglich an ihren Arzt wenden muss.
- Die Patientin versteht die Notwendigkeit und akzeptiert, Schwangerschaftstests vor und während der Behandlung, idealerweise monatlich, sowie einen Monat nach Therapieende durchführen zu lassen.
- Die Patientin bestätigt, dass sie die Gefahren und die bei der Anwendung von Alitretinoin erforderlichen Vorsichtsmaßnahmen verstanden hat.

Diese Voraussetzungen gelten auch für Frauen, die gegenwärtig sexuell nicht aktiv sind, es sei denn, der verschreibende Arzt sieht zwingende Gründe dafür, dass keinerlei Risiko besteht, dass eine Schwangerschaft eintritt.

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 versteht, dass sie mindestens einen Monat vor Beginn der Behandlung durchgängig und korrekt eine sehr zuverlässige Methode zur Empfängnisverhütung (d. h. eine nutzerunabhängige Methode) oder zwei sich ergänzende nutzerabhängige Methoden zur Empfängnisverhütung anwenden muss und dass sie die zuverlässige Empfängnisverhütung während der gesamten Behandlungsdauer und für mindestens einen Monat nach Behandlungsende weiterführen muss.

- Schwangerschaftstests mit negativem Resultat vor und während der Behandlung sowie einen Monat nach dem Therapieende vorliegen. Die Daten und Ergebnisse der Schwangerschaftstests müssen dokumentiert werden.

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

Falls eine Schwangerschaft nach Behandlungsende eintritt, bleibt ein Risiko ernsthafter und schwerwiegender Missbildungen des Fetus bestehen. Das Risiko besteht bis das Produkt vollständig ausgeschieden wurde, was bis zu einem Monat nach dem Ende der Behandlung dauert.

## **Empfängnisverhütung**

Patientinnen müssen umfassend zum Thema Schwangerschaftsverhütung informiert sein und über geeignete Methoden beraten werden, falls sie noch keine zuverlässige Empfängnisverhütung durchführen. Sollte der verschreibende Arzt diese Informationen der Patientin nicht zur Verfügung stellen können, muss die Patientin an einen entsprechenden Arzt überwiesen werden.

Frauen im gebärfähigen Alter müssen mindestens eine sehr zuverlässige Methode zur Empfängnisverhütung (d. h. eine nutzerunabhängige Methode) oder zwei sich ergänzende nutzerabhängige Maßnahmen zur Empfängnisverhütung anwenden. Die Empfängnisverhütung muss einen Monat vor der Behandlung, während der gesamten Behandlung und einen Monat nach Behandlungsende mit Alitretinoin angewendet werden, auch bei Patientinnen mit Amenorrhö.

Die individuelle Situation jeder Patientin soll bei der Wahl der Methode zur Empfängnisverhütung beurteilt und die Patientin soll in die Diskussion einbezogen werden, um ihre Mitarbeit und die Einhaltung der gewählten Maßnahmen sicherzustellen.

## **Schwangerschaftstests**

Ärztlich überwachte Schwangerschaftstests mit einer Mindestsensitivität von 25 mIU/ml sind in Übereinstimmung mit der klinischen Praxis wie folgt durchzuführen:

### *Vor Behandlungsbeginn*

Mindestens einen Monat nach Beginn der Maßnahmen zur Empfängnisverhütung und kurz (vorzugsweise wenige Tage) vor der ersten Verschreibung muss ein Schwangerschaftstest unter ärztlicher Überwachung durchgeführt werden. Dieser Test soll sicherstellen, dass die Patientin nicht schwanger ist, wenn sie mit der Alitretinoin-Behandlung beginnt.

### *Kontrolluntersuchungen*

In regelmäßigen Intervallen, idealerweise monatlich, müssen Kontrolluntersuchungen durchgeführt werden. Die Notwendigkeit monatlicher, ärztlich überwachter Schwangerschaftstests (entsprechend der üblichen Praxis) sollte unter Berücksichtigung der sexuellen Aktivität der Patientin, ihrer Menstruationsanamnese (Menstruationsanomalien, Ausbleiben von Perioden oder Amenorrhö) und der Methode zur Empfängnisverhütung beurteilt werden. Sofern indiziert, muss der Kontrollschwangerschaftstest am Verschreibungstermin oder innerhalb der letzten 3 Tage vor dem Besuch beim verschreibenden Arzt erfolgen.

### *Am Behandlungsende*

Einen Monat nach dem Ende der Behandlung müssen sich die Patientinnen einem abschließenden Schwangerschaftstest unterziehen.

## **Verschreibungs- und Abgabeeinschränkungen**

Für Frauen im gebärfähigen Alter müssen Verordnungen von Alitretinoin Carefarm idealerweise auf 30 Tage limitiert sein, um regelmäßige Kontrolluntersuchungen einschließlich Schwangerschaftstests zu unterstützen. Idealerweise sollten der Schwangerschaftstest, die Ausstellung des Rezeptes und die Abgabe von Alitretinoin Carefarm am selben Tag erfolgen.

Diese monatlichen Kontrollen sollen sicherstellen, dass regelmäßige Schwangerschaftstests durchgeführt werden und dass die Patientin nicht schwanger ist, bevor sie den nächsten Behandlungszyklus erhält.

## **Männliche Patienten**

Die verfügbaren Daten deuten darauf hin, dass die Exposition der Mutter durch die Samenflüssigkeit des mit Alitretinoin Carefarm behandelten Partners nicht ausreicht, um mit teratogenen Effekten von Alitretinoin Carefarm einherzugehen. Auf der Basis präklinischer Untersuchungen könnte die männliche Fertilität durch eine Behandlung mit Alitretinoin Carefarm 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 angewiesen werden, das Arzneimittel niemals an andere Personen weiterzugeben und nicht benötigte Kapseln am Ende der Behandlung an ihre Apotheke zurückzugeben.

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

## **Schulungsmaterial**

Um verschreibende Ärzte, Apotheker und Patienten bei der Vermeidung einer fetalen Exposition gegenüber Alitretinoin zu unterstützen, wird der Zulassungsinhaber Schulungsmaterialien zur Verfügung stellen, welche die Warnungen zur Teratogenität von Alitretinoin Carefarm bekräftigen, 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.

## **Psychiatrische Störungen**

Bei mit 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). Bei Patienten mit einer Depression in der Anamnese ist besondere Vorsicht geboten und alle Patienten sind auf Anzeichen einer Depression zu überwachen und, falls notwendig, entsprechend zu behandeln.

Da eine Unterbrechung der Alitretinoin-Behandlung möglicherweise zu einer unzureichenden Besserung der Symptome führt, kann eine weitere psychiatrische oder psychologische Abklärung (Beratung) notwendig sein.

Eine Aufklärung von Familie oder Freunden könnte helfen, eine Verschlechterung der psychischen Verfassung wahrzunehmen.

## **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 Alitretinoin notwendig sein.

**Benigne Erhöhung des Schädelinnendrucks**

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

**Pankreatitis**

Wenn Symptome einer Pankreatitis auftreten, ist die Behandlung mit Alitretinoin Carefarm 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 Veränderungen, 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 Diarröh sollte eine Untersuchung auf eine chronisch entzündliche Darmerkrankung (CED) erfolgen. Im Falle einer derartigen Diagnose muss die Behandlung mit Alitretinoin 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 Vaskulitis, 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 Alitretinoin häufigere Kontrollen der Serumlipidwerte und/oder des Blutzuckerspiegels notwendig sein.

**Sorbitol**

Jede Alitretinoin Carefarm 30 mg Weichkapsel enthält 25,55 mg Sorbitol.

**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 angewandter 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 Tetracyclinen wurden Fälle einer benignen Erhöhung des Schädelinnendrucks (Pseudotumor cerebri) berichtet. Die gleichzeitige Anwendung von Tetracyclinen muss daher vermieden werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

**4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit****Schwangerschaft**

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

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, Mikrozephalie), Gesichtsdysmorphie, Lippen-Kiefer-Gaumenspalte, Fehlbildungen des äußeren Gehörgangs (Fehlen der Ohrmuschel, schmaler oder fehlender äußerer Gehörgang), Fehlbildungen der Augen (Mikrophtalmie), kardiovaskuläre Fehlbildungen (konotrunkale Fehlbildungen wie Fallot-Tetralogie, Transposition der großen Gefäße, Septumdefekte), Fehlbildungen der Thymusdrüse und der Nebenschilddrüsen. Außerdem ist die Inzidenz von Spontanaborten erhöht (siehe Abschnitte 4.3, 4.4).

#### 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 hätte diese Menge eine vernachlässigbare Wirkung auf die endogenen Plasmaspiegel der Partnerin oder eines Fetus und stellt daher kein Risiko für den Fetus dar, falls die Partnerin schwanger sein sollte. Auf der Basis präklinischer Untersuchungen könnte die männliche Fertilität durch eine Behandlung mit Alitretinoin 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 Alitretinoin bei Patienten mit schwerem chronischen Handekzem (CHE), das auf die Behandlung mit potenten topischen Kortikosteroiden nicht 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

	Sehr häufig (> 1/10)	Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)	Gelegent- lich (≥ 1/1.000 bis < 1/100)	Selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)	Sehr selten (< 1/10.000)	Nicht bekannt (aufgrund der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		Anämie, erhöhte Eisenbindungs- kapazität, Monozytopenie,				

		Thrombozytose				
Erkrankungen des Immunsystems						Anaphylaktische Reaktionen, Überempfindlichkeit
Endokrine Erkrankungen		TSH erniedrigt, freies T4 erniedrigt				
Psychiatrische Erkrankungen				Depression, Verstärkung von Depressionen, Aggressivität, Angst, Stimmungsschwankungen	Suizide, Suizidversuche, Suizidgeanken, psychotische Störungen, Verhaltensauffälligkeiten	
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Schwindel		Benigne Erhöhung des Schädelinnendrucks		
Augenerkrankungen		Konjunktivitis, trockenes Auge, Augenirritation	Ver schwommenes 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 <sup>1)</sup>				
Erkrankungen der Haut und des Unter-		Trockene Haut, trockene Lippen, Cheilitis, Ekzem <sup>1)</sup> ,	Pruritus, Hautausschlag, Hautexfoliation,	Nagelerkrankungen, Photosensitivitätsreaktion,		

hautzell- gewebes		Dermatitis <sup>1)</sup> , Erythem, Alopezie	astea- totisches Ekzem	Veränder- ungen der Haarstruktur		
Skelett- muskulatur-, Bindegewebs- und Knochen- erkrankun- gen		Arthralgie <sup>1)</sup> , Myalgie <sup>1)</sup>	Exostose, (Hyper- ostose), Spondy- litis an- kylosans			
Allgemeine Erkrankun- gen und Beschwer- den am Verab- reichungs- ort		Abgeschla- genheit (Fatigue)				Peripheres Ödem
Untersu- chungen	Hyper- triglycerid- ämie, erniedrigte Lipoproteine (HDL), Hyper- cholesterol- ämie	Erhöhte Kreatin- phospho- kinase im Blut				

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

Die folgenden unerwünschten Ereignisse wurden nicht in klinischen Studien mit Alitretinoin, aber bei anderen Retinoiden beobachtet: Diabetes mellitus, Farbenblindheit (eingeschränktes Farbensehen) 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. Knochendictemessungen 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](http://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 betrugen. Die beobachteten unerwünschten Wirkungen entsprachen der mit Retinoiden einhergehenden Toxizität und beinhalteten starke Kopfschmerzen, Diarröh, Gesichtsröte und Hypertriglyceridämie.

Diese Erscheinungen waren reversibel.

**5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN****5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere Dermatika. Mittel zur Behandlung der atopischen Dermatitis, exkl. Corticosteroide.

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 exprimierten CXCR3-Liganden und CCL20-Chemokine werden in Zytokinstimulierten Keratinozyten und Endothelzellen der Haut durch Alitretinoin herunterreguliert. Darüber hinaus unterdrückt Alitretinoin die Expansion Zytokin-aktivierter Leukozyten-Subpopulationen und Antigenpräsentierender Zellen.

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

**Klinische Wirksamkeit**

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Alitretinoin wurde bei Patienten mit schwerem chronischen Handekzem (CHE), das auf die Behandlung mit potenteren topischen Kortikosteroiden nicht anspricht, in zwei randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studien der Phase III evaluiert. Diese Studien wurden mit dem Innovator-Produkt durchgeführt.

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). 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 potente topische Kortikosteroide gezeigt hatten (anfängliche Verbesserung, gefolgt von einer Verschlechterung der Krankheit trotz anhaltender Behandlung), oder die eine Unverträglichkeit gegenüber potenteren 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 abgeheilter Hände), die Reduzierung des modifizierten Total Lesion Symptom Score (mTLSS), die subjektive Einschätzung der Krankheitsschwere 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 potenteren 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 Krankheitsschwere durch den Patienten (PaGA) und die Reduzierung der Ausdehnung der Erkrankung bei Therapieende (siehe Tabelle 1).

**Tabelle 1 Ergebnisse: Hauptzielkriterium und wichtigste Nebenzielkriterien**

	BAP00089 (BACH)			BAP01346 (HANDEL)	
<b>Hauptzielkriterium</b>	10 mg	30 mg	Placebo	30 mg	Placebo
<b>ITT Population</b>	N = 418	N = 409	N = 205	N = 298	N = 298
<b>PGA bei Behandlungsende n (%)</b>					
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 <sup>a</sup>	P = 0,004	P < 0,001	NA	P < 0,001	NA
<b>Nebenzielkriterien</b>					
<b>PaGA bei Behandlungsende n (%)</b>					
Vollständig oder fast vollständig abgeheilt	101 (24,2 %)	163 (39,9 %)	31 (15,1 %)	117 (39,3 %)	41 (13,8 %)
Vergleich zu Placebo <sup>a</sup>	P = 0,013	P < 0,001	NA	P < 0,001	NA
<b>Prozentuale Veränderung des mTLSS von der Baseline bis zum Behandlungsende</b>					
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 <sup>b</sup>	P < 0,001	P < 0,001	NA	P < 0,001	NA
<b>Prozentuale Veränderung der Ausdehnung der Erkrankung von der Baseline bis zum Behandlungsende</b>					
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 <sup>b</sup>	P = 0,016	P < 0,001	NA	P < 0,001	NA
<b>Mediane Zeit bis zum Ansprechen der Responder bei Behandlungsende</b>					
Median (Tage)	115,0	85,0	141	65,0	117,0
Vergleich zu Placebo <sup>c</sup>	P = 0,01	P < 0,001	NA	P < 0,001	NA
<b>Partielle Ansprechraten (vollständig abgeheilt, fast vollständig abgeheilt oder leichte Erkrankung)</b>					
N (%)	207 (49,5 %)	254 (62,1 %)	74 (36,1 %)	NA	NA

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

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

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

## *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 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**

### **Resorption**

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 Resorption verfügbare Menge an Alitretinoin mit der Aufnahme von Fett variiert (die für die Resorption 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  $AUC_{(0 - \infty)}$  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) ng\*h/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 ( $CrCl < 30 \text{ ml/min}$ ) 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 LD<sub>50</sub> nach intraperitonealer Applikation betrug > 4000 mg/kg nach 24 Stunden und 1400 mg/kg nach 10 Tagen. Die ungefähre LD<sub>50</sub> 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 Potenzials 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 Potenzial 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)

Hydriertes Pflanzenöl

Glycerolmonostearat

Mittelkettige Triglyceride

all-rac-alpha-Tocopherol

Kapselhülle

Gelatine

Glycerol

Sorbitol-Lösung (nicht kristallisierend) (Ph. Eur.)

Titandioxid (E171)

Eisen(III)-hydroxid-oxid x H<sub>2</sub>O (E172)

Gereinigtes Wasser

**6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend

**6.3 Dauer der Haltbarkeit**

Entsprechend der im Importland festgelegten Haltbarkeitsdauer.

**6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Entsprechend der im Importland festgelegten Aufbewahrungsbedingungen.

**6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

PVC/PVDC/Aluminiumblister

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**

Orifarm GmbH

Fixheider Str. 4

51381 Leverkusen

**8. ZULASSUNGNUMMER**

7018951.00.00

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG**

25.03.2025

**10. STAND DER INFORMATION**

April 2024

**11. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig