

## ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

TOCTINO 10 mg Weichkapseln  
TOCTINO 30 mg Weichkapseln

### 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Weichkapsel enthält 10 mg bzw. 30 mg Alitretinoin.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Sojaöl: Jede 10 mg Kapsel enthält 176,50 mg Sojaöl.

Sojaöl: Jede 30 mg Kapsel enthält 282,40 mg Sojaöl.

Sorbitol: Jede 10 mg Kapsel enthält 20,08 mg Sorbitol.

Sorbitol: Jede 30 mg Kapsel enthält 25,66 mg Sorbitol.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

### 3. DARREICHUNGSFORM

Weichkapseln

TOCTINO 10 mg:

Braune ovale Kapsel mit einer Länge von ungefähr 11 mm und einer Breite von 7 mm mit der Markierung „A1“.

TOCTINO 30 mg:

Rotbraune ovale Kapsel mit einer Länge von ungefähr 13 mm und einer Breite von 8 mm mit der Markierung „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 für gebärfähige Frauen sollte auf eine Behandlungsdauer von 30 Tagen beschränkt werden. Für eine weiterführende Behandlung ist eine erneute Verschreibung erforderlich. Schwangerschaftstest, Verschreibung und Abgabe von TOCTINO sollten idealerweise am gleichen Tag erfolgen.

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

Die empfohlene Anfangsdosis für TOCTINO beträgt 30 mg täglich. Eine Reduzierung der täglichen Dosis auf 10 mg kann in Betracht gezogen werden, wenn der Patient auf die 30 mg Dosis 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 schnelleren Ansprechen und einer höheren Ansprechrate. Die einmal tägliche Dosis von 10 mg ging mit weniger Nebenwirkungen einher (siehe Abschnitt 5.1).

#### Dauer der Anwendung

Je nach Ansprechen kann ein Behandlungszyklus mit TOCTINO 12 bis 24 Wochen dauern. Ein Abbruch der Therapie wird bei Patienten empfohlen, bei denen ein Abheilen bzw. fast vollständiges Abheilen der Hände früher als 24 Wochen erfolgt (siehe Abschnitt 5.1). Bei Patienten, die nach den ersten 12 Wochen anhaltender Behandlung immer noch schwer erkrankt sind, soll ebenfalls ein Abbruch der Therapie in Betracht gezogen werden.

#### Wiederbehandlung

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

#### Art der Anwendung

Die Kapseln sollen einmal täglich zusammen mit einer Hauptmahlzeit eingenommen werden, vorzugsweise zur selben 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, soll TOCTINO nicht verordnet werden.

#### **Kinder und Jugendliche**

TOCTINO wird nicht zur Behandlung von Patienten unter 18 Jahren empfohlen.

#### **Nierenfunktionsstörungen**

TOCTINO ist kontraindiziert bei Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen oder mit Nierenfunktionsstörungen im Endstadium (siehe Abschnitt 4.3).

Aufgrund nicht ausreichender Daten wird die Anwendung von TOCTINO bei Patienten mit moderaten Nierenfunktionsstörungen nicht empfohlen (siehe Abschnitt 5.2).

Es ist keine Anpassung der Dosis oder Verabreichungshäufigkeit für Patienten mit milden Nierenfunktionsstörungen erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

#### **Leberfunktionsstörung**

TOCTINO ist kontraindiziert bei Patienten mit Leberfunktionsstörung (siehe Abschnitt 4.3).

#### **Ältere Patienten**

Es ist keine Anpassung der Dosis und Verabreichungshäufigkeit für Patienten über 65 Jahren 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. Patienten mit bestehenden Allergien gegen Erdnüsse oder Soja oder mit der seltenen, angeborenen Fruktoseunverträglichkeit 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 kontrollierter Hypercholesterinämie
- mit nicht ausreichend kontrollierter Hypertriglyceridämie
- mit nicht ausreichend kontrolliertem Hypothyroidismus
- mit Hypervitaminose A
- mit einer Überempfindlichkeit gegenüber Alitretinoin, gegenüber anderen Retinoiden oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile insbesondere im Falle einer Allergie gegenüber Erdnüssen oder Soja.
- die gleichzeitig eine Tetrazyklin-Behandlung erhalten (siehe Abschnitt 4.5)

#### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

##### **Teratogene Effekte**

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

##### **TOCTINO 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:

- TOCTINO 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 einen Monat nach Beendigung der Behandlung. Es müssen mindestens eine sehr zuverlässige Methode zur Empfängnisverhütung (d.h. eine nutzerunabhängige Methode) oder zwei sich ergänzende nutzerabhängige Methoden 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, regelmäßige 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 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 Fötus 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 Maßnahme) 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 Empfängnisverhütungsmethode 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 TOCTINO 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 TOCTINO 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 TOCTINO behandelten Partners nicht ausreicht, um mit teratogenen Effekten von TOCTINO einherzugehen. Basierend auf präklinischen Ergebnissen kann durch die Behandlung mit Alitretinoin die männliche Fertilität 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 Fötus besteht.

#### **Schulungsmaterial**

Um verschreibenden Ärzte, Apotheker und Patienten bei der Vermeidung einer fötalen Exposition gegenüber Alitretinoin zu unterstützen, wird der Zulassungsinhaber Schulungsmaterialien zur Verfügung stellen, welche die Warnungen zur Teratogenität von Alitretinoin 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 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). 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. Patienten sind vor Behandlungsbeginn mit TOCTINO sowie bei jedem Besuch während der Therapie über psychiatrische Störungen, Depressionen oder Stimmungsschwankungen zu befragen. Patienten müssen die Behandlung mit TOCTINO abbrechen, sobald sie Depressionen, Stimmungsschwankungen, Psychosen oder Aggressionen entwickeln. Da eine Unterbrechung der TOCTINO-Behandlung jedoch 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, soll ein Sonnenschutzmittel mit einem Sonnenschutzfaktor von mindestens 15 verwendet werden.

### **Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes**

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

### **Skelettmuskulatur- und Bindegewebserkrankungen**

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 Feuchtigkeits 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 Schädelinnendrucks**

Bei einer Behandlung mit systemischen Retinoiden einschließlich Alitretinoin wurde eine benigne Erhöhung des Schädelinnendrucks 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 Schädelinnendrucks sind unter anderem Kopfschmerzen, Übelkeit und Erbrechen, Visusstörungen und Papillenödem. Patienten, bei denen es zu einer benignen Erhöhung des Schädelinnendrucks kommt, 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 nicht auf ein akzeptables Niveau einzustellen ist, muss die Behandlung mit Alitretinoin abgebrochen werden.

### **Pankreatitis**

TOCTINO muss beim Auftreten von Pankreatitis-Symptomen abgesetzt werden (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 Diarrhö soll 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 der Blutzuckerwerte notwendig sein.

### **Sorbitol**

TOCTINO Weichkapseln enthalten Sorbitol. Patienten mit der seltenen hereditären Fructose-Intoleranz sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

## **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

### **Pharmakokinetische Wechselwirkungen**

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

### **Begleitmedikamentationen, die die Pharmakokinetik von Alitretinoin beeinträchtigen können**

Die gleichzeitige Verabreichung von CYP3A4-Inhibitoren wie Ketoconazol führt zu einer Erhöhung des Alitretinoin-Spiegels und daher soll eine Dosisreduktion auf 10 mg in Betracht gezogen werden. Die Auswirkungen anderer CYP3A4 Inhibitoren wurden nicht untersucht.

Eine Reduktion der Dosis auf 10 mg soll in Betracht gezogen werden, wenn Alitretinoin zusammen mit starken CYP2C9 Inhibitoren (z.B. Fluconazol, Miconazol, Oxandrolon) oder starken CYP2C8 Inhibitoren (z.B. Gemfibrozil) verabreicht wird.

Simvastatin zeigte keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Alitretinoin.

Es wurden keine pharmakokinetischen Wechselwirkungen bei gleichzeitiger Verabreichung von Alitretinoin und Ciclosporin beobachtet.

### **Wirkung von Alitretinoin auf die Pharmakokinetik gleichzeitig verabreichter Arzneimittel**

Alitretinoin kann die Exposition von CYP2C8 Substraten erhöhen; deshalb wird eine Verabreichung zusammen mit Amiodarone (ein CYP2C8 Substrat mit einer langen Halbwertszeit und enger Therapeutische Breite) nicht empfohlen. Vorsicht ist angebracht, wenn Alitretinoin zusammen mit anderen Arzneimitteln verabreicht wird, die Substrate für CYP2C8 (z.B. Paclitaxel, Rosiglitazon, Repaglinid) sind.

Eine 25%-ige Reduktion des Plasmaspiegels von Simvastatin und Simvastatinsäure wurde bei gleichzeitiger Verabreichung mit Alitretinoin beobachtet. Der Einfluss auf andere ähnliche Arzneimittel wurde nicht untersucht.

Alitretinoin zeigte keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Ketoconazol oder Ciclosporin.

#### **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 Schädelinnendrucks (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 einen Monat nach der Behandlung mit TOCTINO eine Schwangerschaft eintritt, besteht ein hohes Risiko sehr ernsthafter und schwerwiegender Missbildungen des Fötus.**

Alitretinoin ist ein Retinoid und hat somit eine starke teratogene Wirkung. Zu den fetalen Missbildungen bei einer Exposition gegenüber Retinoiden gehören Anomalien des Zentralnervensystems (Hydrozephalus, 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 Gefäße, Septumdefekte), Fehlbildungen der Thymusdrüse und der Nebenschilddrüsen. Außerdem ist die Inzidenz von Spontanaborten erhöht (siehe Abschnitte 4.3 und 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 (über dem endogenen Spiegel) wurden im Samen von einigen gesunden Probanden unter 40 mg Alitretinoin gefunden. Eine Anreicherung des Wirkstoffes im männlichen Samen wird jedoch nicht erwartet. Selbst unter der Annahme einer vollständigen vaginalen Resorption hätte diese Menge eine vernachlässigbare Wirkung auf die endogenen Plasmaspiegel der Partnerin oder des Fötus 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 chronischem Handekzem (CHE), das nicht auf die Behandlung mit potenten topischen Kortikosteroiden anspricht, wurde in zwei randomisierten, placebokontrollierten klinischen Doppelblindstudien (siehe Abschnitt 5.1) untersucht.

Die unter einer Alitretinoin-Therapie am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen sind: Kopfschmerzen (30 mg: 23,9%; 10 mg: 10,8%), Erythem (30 mg: 5,5%; 10 mg: 1,7%), Nausea (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 Nebenwirkungen sind dosisabhängig und können durch eine Dosisreduzierung gemindert werden.

	Sehr häufig (≥ 1/10)	Häufig (≥ 1/100 < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1 000 < 1/100)	Selten (≥ 1/10 000 < 1/1 000)	Sehr selten (< 1/10 000)	Nicht bekannt
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		Anämie, erhöhte Eisenbindungskapazität, Monozytopenie, Thrombozytose				
Erkrankungen des Immunsystems						Anaphylaktische Reaktion, Überempfindlichkeit
Endokrine Erkrankungen		TSH erniedrigt, freies T4 erniedrigt				
Psychiatrische Erkrankungen				Depression, Verstärkung von Depressionen, Aggressivität, Angst, Stimmungsschwankungen	Suizide, Suizidversuche, Suizidgedanken, psychotische Störungen, Verhaltensauffälligkeiten	
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Schwindel		benigne Erhöhung des Schädelinnendruckes		
Augenerkrankungen		Konjunktivitis, trockenes Auge, Augenirritation	Verschwommenes Sehen, Katarakt			Beeinträchtigung bei Dunkelheit zu sehen
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths		Tinnitus				
Gefäß-erkrankungen		Gesichtsröte Hypertonie		Vaskulitis		
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			Epistaxis			
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Nausea, trockener Mund, Erbrechen	Dyspepsie			Entzündliche Darmerkrankung
Leber und Gallenerkrankungen		Erhöhte Transaminasen <sup>1</sup>				
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes		Trockene Haut, trockene Lippen, Cheilitis, Ekzem <sup>1</sup> , Dermatitis <sup>1</sup> , Erythem, Alopezie	Pruritus, Hautausschlag, Hautexfoliation, asteatotisches Ekzem	Erkrankung des Nagels, Photosensitivitätsreaktion, Veränderungen der Haarstruktur		
Skelett-muskulatur-, Bindegewebs- und Knochen-erkrankungen		Arthralgie <sup>1</sup> , Myalgie <sup>1</sup>	Exostose, (Hyperostose), Spondylitis ankylosans			

	Sehr häufig (≥ 1/10)	Häufig (≥ 1/100 < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1 000 < 1/100)	Selten (≥ 1/10 000 < 1/1 000)	Sehr selten (< 1/10 000)	Nicht bekannt
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>		Erschöpfung				Peripheres Ödem
<b>Untersuchungen</b>	Hypertriglyceridämie, erniedrigte Lipoproteine (HDL), Hypercholesterolämie	Erhöhte Kreatinphosphokinase im Blut				

<sup>1)</sup> Die Gesamtinzidenz von Nebenwirkungen war nicht höher als jene in der entsprechenden Placebogruppe.

Die folgenden Nebenwirkungen 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 Studien 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. Knochendichtemessungen ergaben keinen Hinweis einer dosisabhängigen Wirkung auf die Knochenmineralisierung.

#### **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 über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen

Traisengasse 5

1200 WIEN

ÖSTERREICH

Fax: + 43 (0) 50 555 36207

Website: <http://www.basg.gv.at/>

#### **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 Nebenwirkungen 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 zur Stelle der Hautentzündung beteiligt sind, außerdem schränkt es die Expansion von T Lymphozyten und antigen präsentierender Zellen ein und hemmt die Auswirkung auf die Zelldifferenzierung. Die bei ekzematösen Hautläsionen exprimierten 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, chronischem Handekzem (CHE), das auf die Behandlung mit potenten topischen Kortikosteroiden nicht anspricht, in zwei randomisierten, doppelblinden placebokontrollierten Studien der Phase 3 beurteilt.

Der primäre Endpunkt bei diesen Studien war der Anteil an Patienten, deren Hände nach dem Physicians Global Assessment (PGA) Score bei Therapieende vollständig oder fast vollständig abgeheilt waren (siehe Tabelle 1). Die Behandlungsdauer betrug 12 bis 24 Wochen.

Die BAP00089 Studie (BACH) wurde in Europa und Kanada unter Beteiligung von 1032 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. Alle CHE Phänotypen wurden eingeschlossen; ungefähr 30% der Patienten hatten nur hyperkeratotische CHE, jedoch litt die Mehrheit der Patienten unter mehreren Phänotypen. Alle Patienten hatten Zeichen einer Hautentzündung, einschließlich 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).

Die sekundären Endpunkte schlossen den Anteil der partiellen Responder (Patienten, die zumindest einen leichten Schweregrad der Erkrankung erreichten), die Zeit bis zum Ansprechen (Erreichen von vollständig bis fast vollständig abgeheilte Hände), Verringerung des modified Total Lesion Symptom Score (mTLSS), die Einstufung des Schweregrads der Erkrankung durch den Patienten (PaGA) sowie die Verringerung der Krankheitsausbreitung (Tabelle 1) ein.

Die zweite Studie BAP001346 (HANDEL) wurde in Amerika (US) 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. Während einer 16-wöchigen Run-in Periode wurden Patienten als Non-Responder eingestuft, wenn sie schwere CHE nach einer mindestens 2-wöchigen Behandlung mit einem sehr starken topischen Kortikoid hatten. Alle CHE Phänotypen wurden eingeschlossen.

Die sekundären Endpunkte umfassten das mediane zeitliche Ansprechen (die Zeit vom Beginn der randomisierten Studienbehandlung bis zur ersten PGA Beurteilung bei vollständiger bzw. fast vollständig Abheilung), Reduktion des modified Total Lesion Symptom Score (mTLSS), die Einstufung des

Schweregrads der Erkrankung durch den Patienten (PaGA) und die Verringerung der Krankheitsausbreitung am Therapieende (Tabelle 1).

**Tabelle 1 Ergebnisse Primäre und Sekundäre Hauptendpunkte**

	BAP00089 (BACH)			BAP01346 (HANDEL)	
Primärer Endpunkt	10 mg	30 mg	Placebo	30 mg	Placebo
<b>ITT Population</b>	N = 418	N = 409	N = 205	N = 298	N = 298
<b>PGA am Behandlungsende n (%)</b>					
Gesamtansprechen	115 (27,5%)	195 (47,7%)	34 (16,6%)	118 (39,6%)	44 (14,8%)
Vollständige Abheilung	39 (9,3%)	90 (22,0%)	6 (2,9%)	58 (19,5%)	14 (4,7%)
Fast vollständige Abheilung	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>Sekundäre Endpunkte</b>					
<b>PaGA am Behandlungsende n (%)</b>					
Vollständige oder fast vollständige Abheilung	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 Änderung gegenüber der Basislinie mTLSS am Behandlungsende</b>					
Mittlere (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 des Ausmaßes der Erkrankung am Behandlungsende gegenüber der Basislinie</b>					
Mittlere (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 Ansprechdauer für Responder am 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 Ansprechrate (vollständig, fast vollständig oder leichter Schweregrad der Erkrankung)</b>					
N (%)	207 (49,5%)	254 (62,1%)	74 (36,1%)	NA	NA

a: Vom Chi-Quadrat Test mit paarweiser Kontinuitätskorrektur im Vergleich zu Placebo bezogen auf den Anteil von Respondern

b: Von nicht-parametrischen Kruskal Wallis Test im Vergleich zu Placebo bezogen auf die mittlere Änderung gegenüber der Basislinie

c: Vom Log Rank Test im Vergleich zu Placebo bezogen auf das mediane zeitlichen Ansprechen.

### Behandlungsdauer

Eine Längsschnittanalyse der Ansprechdosis einer Phase 3 Studie (BAP00089, BAP001346 & BAP00091 – Kohorten A) zeigte, dass, sobald ein Patient vollständig oder fast vollständig abgeheilte Hände hatte, es keinen Zusammenhang zwischen Behandlungsdauer und der Rückfallwahrscheinlichkeit gab. Deshalb wird bei einer vollständigen bzw. fast vollständigen Abheilung der Hände in weniger als 24 Wochen (siehe Abschnitt 4.2) ein Absetzen der Behandlung für Patienten empfohlen. In einer klinischen Pivottstudie trat 24 Wochen nach Behandlungsende bei 67% der Patienten, die auf die Alitretinoinbehandlung ansprachen, die schwere Erkrankung nicht wieder auf und diese Patienten waren deshalb keine Kandidaten für eine Wiederholungsbehandlung innerhalb dieses Zeitraums.

### *Wiederbehandlung*

In einer Studie zur Wiederbehandlung (BAP00091 – Kohorte A) wurde die Wirksamkeit und Sicherheit des zweiten Behandlungszyklus bei Patienten untersucht, die vorher auf die Behandlung in der BAP00089 Studie ansprachen, aber wieder rückfällig wurden. Die Patienten wurden randomisiert und erhielten entweder die gleiche Dosis, die sie bei der Erstbehandlung (10 oder 30 mg) erhalten hatten, oder sie erhielten Placebo; diese Verteilung erfolgte im Verhältnis 2:1 (N=70 Alitretinoin, N=47 Placebo). Aus den Ergebnissen ist zu schließen, dass Patienten, die ursprünglich auf die Alitretinoin Behandlung ansprachen, von einer Wiederbehandlung profitieren können.

## **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

### **Resorption**

Alitretinoin ist schwach löslich und ist eine Verbindung mit geringer Permeabilität sowie mit geringer und variabler Bioverfügbarkeit. Im nüchternen Zustand wird Alitretinoin nicht gleichmäßig aus dem Gastrointestinaltrakt absorbiert. Die systemische Exposition ist erheblich (> 2 fache) verstärkt, wenn es mit fettreicher Mahlzeit eingenommen wird.

*In vitro* Daten aus dem Gastrointestinal-System weisen darauf hin, dass sich die zur Resorption verfügbare Alitretinoinmenge mit der Aufnahme von Fett (bei der Einnahme einer ungefähr 25% fettreichen Mahlzeit ist der verfügbare Anteil zur Resorption geringer als bei der Einnahme einer ~40% oder ~60% fettreichen Mahlzeit) ändert. Daher sollte Alitretinoin, um die Exposition zu vergrößern, zusammen mit einer Hauptmahlzeit einmal täglich eingenommen werden, vorzugsweise zur selben Tageszeit.

Nach Verabreichung von Alitretinoin 30 mg einmal täglich mit einer Mahlzeit, die ungefähr 40% Fett enthält, liegt die mediane  $T_{max}$  bei 4 Stunden, die durchschnittliche  $C_{max}$  bei 177 ng/ml und die durchschnittliche  $AUC_{(0-\tau)}$  bei 405 ng\*h/ml.

Die Peakplasmakonzentration ( $C_{max}$ ) und die Exposition (AUC) von Alitretinoin steigen mit ansteigenden Einzeldosen über den Bereich von 5 bis 150 mg an. Die AUC Werte von Alitretinoin steigen proportional zu der einmal täglichen Dosis von 10 mg zu 30 mg an. Die  $C_{max}$  von Alitretinoin kann weniger proportional zur Dosiserhöhung ansteigen.

### **Verteilung**

Alitretinoin ist zu 99,1% an Plasmaproteine gebunden. Das Verteilungsvolumen von Alitretinoin wird größer geschätzt als das extrazelluläre Volumen (>14l), aber geringer als das gesamte Körperwasser.

### **Biotransformation**

Alitretinoin wird von CYP2C9, CYP2C8 und CYP3A4 Isoenzymen zu 4-Oxo-Alitretinoin metabolisiert. Beide Verbindungen unterliegen einer Isomerisierung zu Tretinoin (oder Isotretinoin) und seiner 4-Oxo-Metaboliten. Nach oraler Gabe von Alitretinoin ist 4-Oxo-Alitretinoin der am meisten beobachtete aktiv zirkulierende Metabolit mit einer AUC, die >70% der AUC des ursprünglichen Wirkstoffes ausmacht. Die Alitretinoin-Isomere (Tretinoin, Isotretinoin) und das 4-Oxo-Alitretinoin (4-Oxo-Tretinoin und 4-Oxo-Isotretinoin) tragen weniger als  $\leq 12\%$  zur Exposition des ursprünglichen Wirkstoffes bei. 4-Oxo-Alitretinoin wird weiter glukuroniert und über den Harn ausgeschieden.

Es gibt keine einheitlichen zeitabhängigen Änderungen (weder Induktion noch Akkumulation) in der Pharmakokinetik von Alitretinoin oder seinen gemessenen Metaboliten.

### **Elimination**

Alitretinoin ist ein endogenes Retinoid. Die Alitretinoinkonzentrationen gehen innerhalb von 2-3 Tagen nach Behandlungsende auf das endogene Niveau zurück.

Die Exkretion von radioaktivmarkierten Alitretinoin Dosen war vollständig, ungefähr 94% der Dosis wurde innerhalb von 14 Tagen gefunden. Das radioaktivmarkierte Material wurde in erster Linie über den Harn in Form von Metaboliten (63%, mit <1% unveränderter Wirkstoff) und ein kleinerer Teil (ungefähr 30% mit

weniger als 1% unveränderter Wirkstoff) im Faeces ausgeschieden. Die am häufigsten ausgeschiedene Verbindung ist das Glucuronid von 4-Oxo-Alitretinoin mit einem Gehalt von 6,5% der Dosis im Harn.

Die Eliminationshalbwertszeit liegt für Alitretinoin bei durchschnittlich 9 Stunden und für 4-Oxo-Alitretinoin bei durchschnittlich 10 Stunden.

### **Pharmakokinetik bei speziellen Patientengruppen**

Die Pharmakokinetik von Alitretinoin und seiner gemessenen Metaboliten in speziellen Patientengruppen (Obesitas, Geschlecht, Alter und Nierenfunktionsstörung) wurde in einer Studie bei 32 Patienten mit mittelschwerer bis schwerer CHE untersucht, die Alitretinoin für 12 bis 24 Wochen erhielten. Die Analyse ergab:

#### **Obesitas**

Erhöhtes Körpergewicht oder Body Mass Index (BMI) führt zu keinen klinisch signifikanten Änderungen der Exposition von Alitretinoin oder 4-Oxo-Alitretinoin.

#### **Geschlecht**

Es gibt keine klinisch signifikanten geschlechtsspezifischen Unterschiede in der AUC und C<sub>max</sub> von Alitretinoin oder 4-Oxo-Alitretinoin.

#### **Ältere Personen**

Obwohl die pharmakokinetischen Daten bei älteren Patienten limitiert sind (n=6 über 60 Jahre und n=3 über 65 Jahre), scheint es keinen Zusammenhang zwischen zunehmenden Alter und der auf die Dosis normalisierten AUC oder C<sub>max</sub> von Alitretinoin oder 4-Oxo-Alitretinoin zu geben.

Ein longitudinales Dosis-Wirkungs-Modell aus klinischen Wirksamkeitsstudien zeigt, dass ältere Personen (n=126) ein früheres und stärker ausgeprägtes Ansprechen auf die Behandlung zeigen und weniger wahrscheinlich einen Rückfall erleiden, jedoch bekommen sie eher erhöhte Triglyceridspiegel nach 12 bis 16 Behandlungswochen.

#### **Nierenfunktionsstörung**

Während pharmakokinetische Daten bei Patienten mit mittelschwerer Nierenfunktionsstörung nicht verfügbar sind, wird die Pharmakokinetik von Alitretinoin bei leichter Nierenfunktionsstörung nicht beeinflusst mit einer durchschnittlichen AUC von 342 (Bereich: 237-450) bzw. 312 (195-576) ng<sup>\*</sup>h/ml für eine geschätzten Kreatin Clearance von 60-90 ml/min (n=8) beziehungsweise  $\geq 90$  ml/min (n=23) normiert auf eine Alitretinoin Dosis von 30 mg. Die C<sub>max</sub> und AUC<sub>(0-tau)</sub> von 4-Oxo-Alitretinoin kann bei Patienten mit leichter Nierenfunktionsstörung leicht erhöht sein, allerdings ist dieser Effekt klein (< 20%).

Es sind keine Daten bei Patient mit schwerer Nierenfunktionsstörung (CrCl<30 ml/min) oder terminaler Nierenfunktionsstörung verfügbar.

#### **Leberfunktionsstörung**

Eine pharmakokinetische Studie bei 8 Patienten mit Leberzirrhose und Child-Pugh Stadium A (leicht, n=6) oder B (mittelschwer, n=2) und bei 8 gesunden Probanden übereinstimmend in Geschlecht, Alter, Größe und Gewicht zeigt, dass es für Alitretinoin keine klinisch relevanten Unterschiede bei Patienten mit Leberfunktionsstörung und gesunden Probanden in der C<sub>max</sub> (median±Standardabweichung [SD]: 101±40 ng/ml vs 144±40 ng/ml) oder in der AUC (median±SD: 248 ± 116 ng/ml vs 314 ± 86 ng/ml) gibt. Die C<sub>max</sub> (median± SD: 30± 20 ng/ml vs. 56 ± 25 ng/ml) und AUC (median±SD: 162± 82 ng/ml vs. 219 ± 49 ng/ml) von 4-Oxo-Alitretinoin sind bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen niedriger.

Es sind keine Daten bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung verfügbar und nur begrenzte Daten bei Patienten mit mittelschwerer Leberfunktionsstörung.

Die Kinetik von Alitretinoin bei Patienten unter 18 Jahren wurde nicht untersucht.

### 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 >4 000 mg/kg nach 24 Stunden und 1 400 mg/kg nach 10 Tagen. Die ungefähre LD<sub>50</sub> nach oraler Applikation betrug bei Ratten 3 000 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. Es wurde keine Auswirkung auf die männlichen oder weiblichen Fortpflanzungsparameter bei der am höchsten getesteten Dosierung beobachtet, wobei ähnliche Plasmakonzentrationen wie beim Menschen erreicht wurden.

Wie bei anderen Retinoiden wurden in Tierversuchen reversible Veränderungen der männlichen Fortpflanzungsorgane 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  
partiell hydriertes Sojaöl  
mittelkettige Triglyceride  
gelbes Wachs

all-rac-alpha-Tocopherol

**Kapselhülle:**

Gelatine

Glycerol

Sorbitol-Lösung (nicht kristallisierend)

gereinigtes Wasser

Eisenoxid rot (E 172)

*Zusätzlich für TOCTINO 10 mg:* Eisenoxid schwarz (E 172)

*Zusätzlich für TOCTINO 30 mg:* Eisenoxid gelb (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 im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

**6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

PVC/PE/PVDC/Aluminiumblister. Packungsgröße: 30 Weichkapseln.

**6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

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

**7. INHABER DER ZULASSUNG**

GlaxoSmithKline Pharma GmbH, Wien

**8. ZULASSUNGSNUMMERN**

TOCTINO 10 mg Weichkapseln: Z.Nr.: 1-28037

TOCTINO 30 mg Weichkapseln: Z.Nr.: 1-28038

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 04. März 2009

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 30. Juli 2013

**10. STAND DER INFORMATION**

Jänner 2024

## **VERSCHREIBUNGSPFLICHT/APOTHEKERPFLICHT**

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.