

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Alitretan 10 mg Kapseln

Alitretan 30 mg Kapseln

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Alitretan 10 mg:

Jede Weichkapsel enthält 10 mg Alitretinoin.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Sojaöl 92,94 mg

Sorbitol-Lösung 70% (nicht kristallisierend) (E420) 13,28 mg

Alitretan 30 mg:

Jede Weichkapsel enthält 30 mg Alitretinoin.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Sojaöl 278,83 mg

Sorbitol-Lösung 70% (nicht kristallisierend) (E420) 25,55 mg

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Weichkapsel

Alitretan 10 mg:

Hellbraune, ovale Weichgelatine kapseln, die eine gelb-orange, trübe und visköse Flüssigkeit enthalten.

Alitretan 30 mg:

Gelbe, ovale Weichgelatine kapseln, die eine gelb-orange, trübe und visköse Flüssigkeit enthalten.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Alitretan ist angezeigt bei Erwachsenen mit schwerem chronischem 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

Alitretan 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.

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

Dosierung

Die empfohlene Dosis beträgt 10 mg oder 30 mg einmal täglich. Die empfohlene Anfangsdosis für Alitretan 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 Alitretan 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).

Ältere Patienten (ab 65 Jahren):

Es ist keine Anpassung der Dosis und Verabreichungshäufigkeit für Patienten über 65 Jahren erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder und Jugendliche (unter 18 Jahren)

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

Dosierung bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

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

Aufgrund nicht ausreichender Daten wird die Anwendung von Alitretan 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).

Dosierung bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

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

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

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 Alitretan nicht verordnet werden.

4.3 Gegenanzeigen

Alitretan ist bei schwangeren und stillenden Frauen kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.6).

Alitretan ist bei Frauen im gebärfähigen Alter kontraindiziert, sofern nicht alle Bedingungen des Schwangerschaftsverhütungsprogramms erfüllt sind (siehe Abschnitt 4.4).

Alitretan ist kontraindiziert bei Patienten mit Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, andere Retinoide, Soja, Erdnüsse oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Alitretinoin ist ebenfalls 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,
- die gleichzeitig eine Behandlung mit Tetrazyklinen erhalten (siehe Abschnitt 4.5).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Teratogene Effekte

Alitretan ist ein starkes Teratogen für Menschen, das häufig schwere und lebensbedrohliche Missbildungen beim ungeborenen Kind verursacht.

Alitretan 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.

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

- Die Anwendung von Alitretan ist indiziert bei Erwachsenen mit schwerem chronischem Handekzem, das auf die Behandlung mit potenten topischen Kortikosteroiden nicht anspricht.
- 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 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 Abgabeeschränkungen

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

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 Alitretan behandelten Partners nicht ausreicht, um mit teratogenen Effekten von Alitretan einherzugehen. 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 verschreibende 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 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, soll ein Sonnenschutzmittel mit einem Sonnenschutzfaktor 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.

Nach der Markteinführung wurden im Zusammenhang mit der Anwendung von anderen systemischen Retinoiden Fälle von schweren Hautreaktionen (z.B. Erythema multiforme (EM), Stevens-Johnson Syndrom (SJS) und Toxische Epidermale Nekrolyse (TEN)) berichtet. Da diese Ereignisse schwer von anderen möglicherweise auftretenden Hautreaktionen (siehe Abschnitt 4.8) zu unterscheiden sein können, sollten Patienten auf diese Symptome hingewiesen und sorgfältig darauf hin überwacht werden. Wenn eine schwere Hautreaktion vermutet wird, soll die Behandlung mit Alitretinoin abgebrochen werden.

Skelettmuskulatur- und Bindegewebskrankungen

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 Kreatininphosphokinase-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 feuchtigkeitsspendenden 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 Alitretan 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

Alitretan 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 wurden schwere Fälle einer allergischen Vaskulitis, häufig in Verbindung mit Purpura (Hämatome und rote Flecken) an den Extremitäten und extrakutaner Beteiligung gemeldet. Schwere allergische Reaktionen erfordern eine Unterbrechung der Behandlung und eine sorgfältige Überwachung.

Patienten mit Risikofaktoren

Bei Patienten mit Diabetes mellitus, starkem Übergewicht, kardiovaskulären Risikofaktoren oder Fettstoffwechselstörungen können unter der Behandlung mit Alitretinoin häufigere Kontrollen der Serumlipidwerte und/oder der Blutzuckerwerte notwendig sein.

Fructoseintoleranz

Dieses Arzneimittel enthält 9,3 mg Sorbitol pro Alitretan 10 mg Weichkapsel und 17,9 mg Sorbitol pro Alitretan 30 mg Weichkapsel.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wirkung gleichzeitig verabreichter Arzneimittel auf die Pharmakokinetik von Alitretinoin

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 Therapeutischer 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

Alitretan ist bei schwangeren Frauen absolut kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Frauen im gebärfähigen Alter müssen wirksame Verhütungsmethoden während und bis 1 Monat nach Ende der Behandlung benutzen. Wenn trotz der Schwangerschaftsverhütungsmaßnahmen während oder einen Monat nach der Behandlung mit Alitretan eine Schwangerschaft eintritt, besteht ein hohes Risiko ernsthafter und schwerwiegender Missbildungen des Fötus.

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

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

Stillzeit

Alitretinoin ist stark lipophil, daher ist der Übertritt 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 dieser Menge wäre die Wirkung auf die endogenen Plasmaspiegel der Partnerin oder des Fötus vernachlässigbar und stellt daher kein Risiko für den Fötus dar, falls die Partnerin schwanger sein sollte. Auf der Basis präklinischer Untersuchungen, könnte die männliche Fertilität durch eine Behandlung mit Alitretan 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 sollen 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 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%),
- 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 bis <1/10)	Gelegentlich (≥1/1.000 bis <1/100)	Selten (≥1/10.000 bis <1/1.000)	Sehr selten (<1/10.000)	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
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				
Gefäßerkrankungen		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 ¹				
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Trockene Haut, trockene Lippen, Cheilitis, Ekzem ¹ , Dermatitis ¹ , Erythem, Alopezie	Pruritus, Hautausschlag, Hautexfoliation, asteatotisches Ekzem	Erkrankungen des Nagels, Photosensitivitätsreaktion, Veränderungen der Haarstruktur		
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen		Arthralgie ¹ , Myalgie ¹	Exostose (Hyperostose), Spondylitis ankylosans			
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Erschöpfung				Peripheres Ödem
Untersuchungen	Hypertriglyceridämie, erniedrigte Lipoproteine (HDL), Hypercholesterolämie	Erhöhte Kreatinphosphokinase im Blut				

¹ Die Gesamtinzidenz von Nebenwirkungen war nicht höher als jene in der entsprechenden Placebogruppe.

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

Die folgenden Nebenwirkungen wurden nicht in klinischen Studien mit Alitretinoin, aber bei anderen Retinoiden beobachtet: Diabetes mellitus, Farbenblindheit (eingeschränktes Farbsehen) und Unverträglichkeit von Kontaktlinsen, schwere Hautreaktionen (z.B. Erythema multiforme, Stevens-Johnson Syndrom, Toxische Epidermale Nekrolyse) (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, Mittel zur Behandlung der Dermatitis, excl. 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 sind. 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 und Sicherheit

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Alitretinoin 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), die 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

Primärer Endpunkt	BAP00089 (BACH)			BAP01346 (HANDEL)	
	10 mg	30 mg	Placebo	30 mg	Placebo
ITT Population	N=418	N=409	N=205	N=298	N=298
PGA am Behandlungsende n (%)					
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 ^a	P = 0,004	P <0,001	NA	P <0,001	NA
Sekundäre Endpunkte					
PaGA am Behandlungsende n (%)					
Vollständige oder fast vollständige Abheilung	101 (24,2%)	163 (39,9%)	31 (15,1%)	117 (39,3%)	41 (13,8%)
Vergleich zu Placebo ^a	P = 0,013	P <0,001	NA	P <0,001	NA
Prozentuale Änderung gegenüber der Basislinie mTLSS am Behandlungsende					
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 ^b	P <0,001	P <0,001	NA	P <0,001	NA
Prozentuale Veränderung des Ausmaßes der Erkrankung am Behandlungsende gegenüber der Basislinie					
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 ^b	P = 0,016	P <0,001	NA	P <0,001	NA
Mediane Ansprechdauer für Responder am Behandlungsende					
Median (Tage)	115,0	85,0	141	65,0	117,0
Vergleich zu Placebo ^c	P = 0,01	P <0,001	NA	P <0,001	NA
Partielle Ansprechrate (vollständig, fast vollständig oder leichter Schweregrad der Erkrankung)					
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 zeitliche 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 Rückfalls-Wahrscheinlichkeit 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 Pivotstudie 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 <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 radioaktiv markierten Alitretinoin Dosen war vollständig, ungefähr 94% der Dosis wurde innerhalb von 14 Tagen gefunden. Das radioaktiv markierte 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_{max} 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 zunehmendem Alter und der auf die Dosis normalisierten AUC oder C_{max} 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*h/ml für eine geschätzten Kreatin Clearance von 60-90 ml/min (n=8) beziehungsweise > 90 ml/min (n=23) normiert auf eine Alitretinoin Dosis von 30 mg. Die C_{max} und AUC(0-tau) von 4-Oxo-Alitretinoin kann bei Patienten mit leichter Nierenfunktionsstörung leicht erhöht sein, allerdings ist dieser Effekt klein (< 20%).

Es sind keine Daten bei Patienten 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_{max} (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_{max} (median±SD: 30±20 ng/ml vs. 56±25ng/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 LD₅₀ nach intraperitonealer Applikation betrug >4000 mg/kg nach 24 Stunden und 1400 mg/kg nach 10 Tagen. Die ungefähre LD₅₀ nach oraler Applikation betrug bei Ratten 3000 mg/kg.

Chronische Toxizität

Alitretinoin wurde in Langzeitstudien von bis zu 9 Monaten an Hunden und in 6-monatigen Studien an Ratten getestet. Anzeichen einer dosisabhängigen Toxizität traten bei Expositionen auf, die basierend auf der AUC der therapeutischen Exposition im Menschen entsprachen. Die Auswirkungen waren für

Retinoide charakteristisch (übereinstimmend mit den Symptomen einer Hypervitaminose A) und im Allgemeinen spontan reversibel.

Teratogenität

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

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

Fertilität

Alitretinoin wurde in einer Studie zu den Auswirkungen auf die Fertilität und frühe Embryonalentwicklung von Ratten getestet. 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
Hydriertes Pflanzenöl
Glycerolmonostearat
Mittelkettige Triglyceride
all-rac- α -Tocopherol

Kapselhülle:

Gelatine
Glycerol
Sorbitol-Lösung 70 % (nicht kristallisierend) (E 420)
Titandioxid (E 171)
Gereinigtes Wasser
Gelbes Eisenoxid (E 172)
10 mg: Rotes Eisenoxid (E 172)
10 mg: Schwarzes Eisenoxid (E 172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/PVDC/AL - Blisterpackung.

30 Kapseln

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verbrauchte Kapseln müssen an den Apotheker zurückgegeben werden.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Pelpharma Handels GmbH
Wohndorfweg 36
AT-3001 Tulbing

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Alitretan 10 mg Kapseln: Z. Nr.: 140081
Alitretan 30 mg Kapseln: Z. Nr.: 140082

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 07.05.2020

10. STAND DER INFORMATION

01.2024

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten