Keracutan 10 mg Kapseln

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Eine Kapsel Keracutan 10 mg enthält als Wirkstoff 10 mg Acitretin.
Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Hartkapsel.
Keracutan 10 mg Kapseln sind weiß bis cremefarben und braun mit einem schwarzen Aufdruck „A10“ auf der weißen bis cremefarbenen Hälfte. Die Kapseln enthalten ein gelbes Pulver.
Keracutan 25 mg Kapseln sind hellgelb bis gelb und braun mit einem schwarzen Aufdruck „A25“ auf der gelben Hälfte. Die Kapseln enthalten ein gelbes Pulver.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

- Schwere Verhornungsstörungen der Haut, die gegen vorhergehende Behandlungen resistent waren, wie Psoriasis erythrodermica und die lokalisierte oder generalisierte Psoriasis pustulosa. Eine Kombinationsbehandlung von Acitretin mit PUVA ist möglich.
- Hyperkeratosis palmoplantaris
- Pustulosis palmoplantaris
- kongenitale Ichthyosis
- Morbus Darier
- Lichen ruber planus der Haut und der Schleimhäute: Eine Behandlung mit Acitretin sollte, insbesondere bei Schleimhautbefall, erst nach Versagen einer Lokaltherapie durchgeführt werden.
- Pityriasis rubra pilaris

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Acitretin darf nur von Ärzten verschrieben werden, die mit der Anwendung von systemischen Retinoiden vertraut sind und eine umfassende Kenntnis des teratogenen Risikos der Acitretintherapie besitzen (siehe Abschnitt 4.6).

Dosierung:

Aufgrund der Unterschiede in der Aufnahme- und Abbaurate von Acitretin muss die Dosierung individuell angepasst werden. Die folgenden Angaben sind als Anhaltspunkte zu verstehen:

Erwachsene:

Eine Anfangsdosis von 25 mg (d.h. eine 25-mg-Kapsel) oder 30 mg (d.h. drei 10-mg-Kapseln) kann bei täglicher Einnahme über 2 – 4 Wochen zu einem zufriedenstellenden therapeutischen Ergebnis führen.
Die Festlegung der Erhaltungsdosis sollte basierend auf der klinischen Wirksamkeit und Verträglichkeit erfolgen. In der Regel führt die Fortsetzung der Therapie für weitere 6 bis 8 Wochen in einer täglichen Dosis von 25 – 50 mg zu optimalen Behandlungserfolgen. In einigen Fällen kann eine Erhöhung der Dosis auf maximal 75 mg täglich (d.h. drei 25-mg-Kapseln) notwendig sein.
Die Therapie der Psoriasis kann beendet werden, wenn die Läsionen zufriedenstellend abgeheilt sind. Wiederkehrende Erkrankungen werden wie oben beschrieben behandelt.
Bei Verhornungsstörungen ist meist eine Erhaltungstherapie erforderlich, wobei die geringstmögliche Dosis gegeben werden sollte. Die Dosis kann unter 20 mg täglich betragen und darf 50 mg pro Tag nicht überschreiten.

Kinder:

In Anbetracht der schweren potenziellen Nebenwirkungen des Medikamentes bei Langzeittherapie sollte eine sorgfältige Risiko-Nutzen-Abwägung erfolgen. Acitretin sollte erst eingesetzt werden, wenn alle anderen Therapieoptionen sich als ungeeignet erwiesen haben.
Die Dosierung wird auf das Körpergewicht bezogen bestimmt. Die Tagesdosis beträgt etwa 0,5 mg/kg. Höhere Dosen (bis zu 1 mg/kg) können in einigen Fällen für eine begrenzte Dauer erforderlich sein, dabei sollte aber eine maximale Tagesdosis von 35 mg nicht überschritten werden. Die Erhaltungsdosis ist angesichts der Möglichkeit von Langzeit-Nebenwirkungen so niedrig wie möglich anzusetzen.

Kombinationsbehandlung:

Bei Kombination mit anderen Behandlungsmethoden kann eventuell die Dosis von Acitretin entsprechend der individuellen Reaktion des Patienten reduziert werden.
Die üblichen Lokalbehandlungen können während der Verabreichung von Acitretin beibehalten werden.

Art der Anwendung:

Zum Einnehmen.
Die Kapseln sollen vorzugsweise einmal täglich mit einer Mahlzeit oder mit Milch eingenommen werden.

4.3 Gegenanzeigen

Acitretin ist in hohem Maße fruchtschädigend und darf nicht von Schwangeren angewendet werden. Dies gilt auch für Frauen im gebärfähigen Alter, es sei denn, es wird eine strikte Empfängnisverhütung 4 Wochen vor der Acitretintherapie angefangen und während der Behandlung und bis zu 3 Jahre nach Therapieende fortgesetzt (siehe Abschnitt 4.6).

Acitretin ist außerdem kontraindiziert bei

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, gegen andere Retinoide oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile von Keracutan
- Stillen
- Schwere Leberfunktionsstörung
- Schwere Nierenfunktionsstörung
- Chronisch erhöhte Blutlipidwerte

Da sowohl Acitretin als auch Tetrazykline einen erhöhten Intrakranialdruck verursachen können, ist diese Kombination kontraindiziert.

Es wurde über ein erhöhtes Hepatitisrisiko bei gleichzeitiger Anwendung von Methotrexat und Etretinat berichtet. Eine gleichzeitige Anwendung von Methotrexat und Etretinat ist daher ebenfalls kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.5).

Ebenso ist die gleichzeitige Anwendung von Acitretin und Vitamin A oder anderen Retinoiden kontraindiziert, da die Gefahr einer Hypervitaminose A besteht (siehe Abschnitt 4.5).

Gebärfähige Frauen dürfen keine Bluttransfusionen von Spendern, die mit Acitretin behandelt werden, erhalten. Während der Behandlung und für die Dauer von 3 Jahren nach Therapie-Ende mit Acitretin darf daher kein Blut gespendet werden (siehe Abschnitt 4.4 "Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung").

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Der verschreibende Arzt muss die Patienten, Frauen und Männer, über das teratogene Risiko der Behandlung und die Notwendigkeit einer strikten Empfängnisverhütung in vollem Umfang informieren.

Acitretin ist stark Teratogen.

Die Anwendung ist bei schwangeren Frauen und bei Frauen, die 4 Wochen vor, während und 3 Jahre nach der Behandlung schwanger werden könnten, kontraindiziert.

Das Risiko, dass Fehlbildungen beim Ungeborenen entstehen, ist außerordentlich hoch, wenn Acitretin während der Schwangerschaft eingenommen wird, und zwar unabhängig davon, wie lange und in welcher Dosierung. Fötale Acitretin-Exposition hat immer das Risiko schwerster Fehlbildungen (vor allem des Zentralnervensystems, des Herzens und der großen Blutgefäße). Außerdem ist das Risiko von Spontanaborten erhöht.

Acitretin bleibt für jede gebärfähige Frau so lange kontraindiziert, bis jede einzelne der folgenden Bedingungen erfüllt ist:

- Bei sehr schweren oder behindernden Krankheitssymptomen, welche sich gegen die Standardtherapien als resistent erwiesen haben bzw. beim Fehlen anderer Behandlungsmöglichkeiten kann die Anwendung von Acitretin bei gebärfähigen Frauen trotzdem erwogen werden. Das Risiko muss gegen den Nutzen sorgfältig abgewogen werden.
- Die Patientin versteht das teratogene Risiko.
- Sie versteht die Notwendigkeit einer strengen ärztlichen Überwachung auf einer monatlichen Basis.
- Sie versteht und akzeptiert die Notwendigkeit einer zuverlässigen Empfängnisverhütung ohne Unterbrechung 1 Monat vor, während und 3 Jahre nach Beendigung der Behandlung mit Acitretin. Es muss mindestens eine, vorzugsweise sollten aber zwei sich ergänzende Maßnahmen zur Empfängnisverhütung, inklusive einer Barrieremethode, durchgeführt werden.
- Auch im Falle einer Amenorrhö oder einer bestehenden Unfruchtbarkeit muss sie alle Anweisungen für eine zuverlässige Empfängnisverhütung befolgen.
- Sie muss in der Lage sein, die Empfängnisverhütungsmaßnahmen zuverlässig durchzuführen.
- Sie wurde über die Möglichkeit von Kontrazeptionsversagen aufgeklärt und gewarnt.
- Sie ist über die möglichen Konsequenzen einer Schwangerschaft vor, während oder 3 Jahre nach der Behandlung mit Acitretin und die Notwendigkeit sich sofort untersuchen zu lassen, falls das Risiko besteht, dass eine Schwangerschaft eingetreten ist, informiert und versteht dies.
- Sie versteht die Notwendigkeit und akzeptiert, innerhalb von 2 Wochen vor Beginn der Behandlung und zu monatlich festgesetzten Zeitpunkten der Therapie Schwangerschaftstests (und ggf. zusätzlich gynäkologische Untersuchungen) durchzuführen.
- Die Behandlung mit Acitretin wird erst am 2. oder 3. Tag der nächsten normalen Menstruation begonnen.
- Sie hat vor dem Behandlungsbeginn von Ihrem Arzt detaillierte mündliche und schriftliche Informationen hinsichtlich der erforderlichen Vorsichtsmaßnahmen, des Risikos schwerer fötaler Fehlbildungen und der möglichen Folgen einer Gravidität während oder innerhalb von 3 Jahren nach der Behandlung erhalten und bestätigt, dass sie die Gefahren und notwendigen Vorsichtsmaßnahmen, die mit der Anwendung von Acitretin verbunden sind, verstanden hat.
- Sie versteht, dass diese Vorgehensweise auch für die Behandlung von Rückfällen gilt.

Diese Voraussetzungen gelten auch für Frauen, welche gegenwärtig nicht sexuell aktiv sind.

Es wird empfohlen, die ärztliche Aufklärung mündlich und schriftlich vorzunehmen und von der Patientin unterzeichnen zu lassen.

Der Arzt muss sich absichern, dass

- die Patientin die Voraussetzungen der oben genannten Bedingungen erfüllt und dass sie über einen adä-

quaten Grad an Verständnis verfügt;

- die Patientin die Bestätigung (in mündlicher und schriftlicher Form) abgegeben hat, die o.g. Voraussetzungen in allen Punkten zu erfüllen;
- die Patientin seit mindestens 1 Monat vor Beginn der Behandlung eine oder vorzugsweise zwei Methoden der effektiven Empfängnisverhütung, inklusive einer Barrieremethode, durchführt und die zuverlässige Empfängnisverhütung während der gesamten Zeit der Behandlung und für 3 Jahre nach Ende der Behandlung weiterführen wird;
- innerhalb von 2 Wochen vor Therapiebeginn wie vorgeschrieben ein Schwangerschaftstest mit negativem Resultat durchgeführt wurde.

Empfängnisverhütung

Weibliche Patienten müssen umfassende Informationen zur Schwangerschaftsverhütung erhalten und zur Beratung über Empfängnisverhütung überwiesen werden, falls sie vor Beginn der Acitretin-Therapie noch keine wirksame Empfängnisverhütung durchführen.

Es muss beachtet werden, dass niedrig dosierte Progesteron-Präparate (sogenannte "Minipillen") als Kontrazeptionsmethode während der Therapie mit Acitretin nicht geeignet sind (siehe Abschnitt 4.5 "Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen").

Es wird empfohlen, Kontrolluntersuchungen in Intervallen von 28 Tagen festzusetzen. Während der Therapie wird die monatliche Durchführung von Schwangerschaftstests empfohlen.

Nach dem Ende der Behandlung müssen Frauen darauf hingewiesen werden, dass sie 3 Jahre lang nach der Therapie nicht schwanger werden dürfen. Bei Verdacht einer eingetretenen Schwangerschaft muss ein Schwangerschaftstest durchgeführt werden.

Zusätzliche Vorsichtsmaßnahmen

Frauen im gebärfähigen Alter dürfen keine Blutkonserven von Menschen erhalten, die mit Acitretin behandelt werden. Daher ist es Patienten, die mit Acitretin behandelt werden, untersagt, während und für 3 Jahre nach Ende der Behandlung mit Acitretin Blut zu spenden.

Es wurde klinisch nachgewiesen, dass sich bei gleichzeitiger Einnahme von Acitretin und Alkohol Etretinat bilden kann. Etretinat ist in hohem Maße teratogen und hat eine längere Halbwertszeit (etwa 120 Tage) als Acitretin. Frauen im gebärfähigen Alter dürfen daher während der Behandlung mit Acitretin und für 2 Monate nach Beendigung der Acitretintherapie keinen Alkohol zu sich nehmen (weder in Getränken noch in Nahrung oder in Medikamenten). Maßnahmen zur Schwangerschaftsverhütung und Schwangerschaftstests müssen 2 Jahre lang nach Ende der Behandlung mit Acitretin erfolgen.

Da die Gefahr von fetalen Fehlbildungen besteht, darf das Medikament nicht an Dritte weitergegeben werden. Unverbrauchte Reste oder abgelaufene Produkte sollten zur Entsorgung in die Apotheke gebracht werden.

Auch wegen der möglichen Erhöhung der Serumlipide soll Alkoholgenuss vermieden werden.

Die Leberfunktion sollte vor Einleitung der Acitretinbehandlung sowie alle 1 - 2 Wochen in den ersten 2 Monaten nach Therapiebeginn und danach alle 3 Monate für die Dauer der Behandlung überprüft werden. Sollten von der Norm abweichende Werte gefunden werden, sind wöchentliche Überprüfungen zu veranlassen. Wenn sich die Leberfunktion nicht normalisiert bzw. sich weiter verschlechtert, muss Acitretin abgesetzt werden. In solchen Fällen wird angeraten, die Leberfunktionstests mindestens 3 Monate fortzusetzen (siehe Abschnitt 4.8).

Die Serumwerte für Cholesterin und Triglyceride (Nüchternwerte) müssen vor Einleitung der Acitretinbehandlung, einen Monat nach Therapiebeginn und danach alle 3 Monate für die Dauer der Behandlung überprüft werden.

Die Kontrolle von Serumcholesterin und Serumtriglyzeriden (Nüchternwerte) ist, insbesondere bei Risikopatienten (Diabetes mellitus, Lipidstoffwechselstörungen, Übergewicht, Alkoholismus) und bei Langzeittherapien, angezeigt.

Hochdosistherapien mit Retinoiden können Stimmungsänderungen verursachen mit Symptomen wie Gereiztheit, Aggressivität und Depressionen.

Hochrisikopatienten:

Bei Patienten mit Diabetes, Alkoholismus, Übergewicht, kardiovaskulären Risikofaktoren oder einer Fettstoffwechselstörung, die sich einer Behandlung mit Acitretin unterziehen, sind häufigere Untersuchungen der Serumlipid- und/oder Blutzuckerwerte sowie anderer kardiovaskulärer Risikoindikatoren, wie z. B. des Blutdrucks, erforderlich.

Bei Diabetikern können Retinoide die Glucosetoleranz sowohl verbessern als auch verschlechtern. In der Anfangsphase der Therapie sind daher häufige Kontrollen der Blutzuckerwerte angezeigt.

Bei allen Hochrisikopatienten, bei denen keine Normalisierung oder eine Verschlechterung der kardiovaskulären Risikoparameter festzustellen ist, muss eine Dosisreduktion oder das Absetzen von Acitretin erwogen werden.

Es wurde unter Acitretin über beeinträchtigtes Nachtsehen berichtet. Patienten sind auf dieses potenzielle Problem hinzuweisen und es ist ihnen anzuraten, nachts besonders vorsichtig beim Autofahren oder beim Bedienen von Maschinen zu sein. Beeinträchtigungen des Sehvermögens sollten sorgfältig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.8).

Durch erhöhte Trockenheit der Hornhaut besteht eine schlechtere Verträglichkeit von Kontaktlinsen.
Es liegen seltene Berichte über benigne intrakranielle Hypertension vor. Patienten mit schweren Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen und Sehstörungen müssen Acitretin sofort absetzen. Neurologische Untersuchungen und fachgerechte Betreuung sind unverzüglich zu veranlassen (siehe Abschnitt 4.8).
Da die Wirkung von UV-Strahlung durch eine Retinoidtherapie verstärkt wird, sollten Patienten sich keinem übermäßigen Sonnenlicht aussetzen und die unbeaufsichtigte Nutzung von Bräunungslampen vermeiden. Gegebenenfalls muss ein Sonnenschutzmittel mit hohem Lichtschutzfaktor, mindestens Lichtschutzfaktor 15, verwendet werden.
Entzündliche und erosive Veränderungen bei ichthyosiformen Dermatosen können unter dem Einfluss von Acitretin verstärkt werden.
Bei ausgeprägter Hyperkeratosis palmoplantaris kann die therapiebedingte Ablösung der hyperkeratotischen Hautschichten zur Ausbildung einer mechanisch minder belastbaren, leicht verletzlichen Haut führen.
Langzeitbehandlung
Folgende Vorsichtsmaßnahmen sind erforderlich:

- Überprüfung der oben angeführten Laborparameter in regelmäßigen Abständen von mindestens 3 Monaten;
- Bei Erwachsenen, insbesondere älteren Menschen, die eine Langzeittherapie mit Acitretin erhalten, sollten in Hinblick auf mögliche auftretende Ossifikationsanomalien regelmäßige Untersuchungen in Form von Röntgenkontrollen erfolgen (siehe Abschnitt 4.8). Im Falle von solchen Störungen muss eine Fortsetzung der Therapie auf Basis einer sorgfältigen Risiko-Nutzen-Analyse mit dem Patienten besprochen werden.
- In gelegentlichen Fällen wurde über Knochenveränderungen, z. B. vorzeitige Epiphysenschlüsse, skelettale Hyperostosen und extraossäre Verkalkungen bei Kindern nach Langzeittherapien mit Etretinat berichtet, sodass ähnliche Auswirkungen bei Acitretin zu erwarten sind. Bei Kindern müssen daher Wachstumsparameter und Knochenentwicklung engmaschig überwacht werden. Es wird außerdem empfohlen vor Therapiebeginn das Knochenalter zu bestimmen und nach Behandlungsende jährliche radiologische Kontrollen, einschließlich einer Knochenszinitigraphie, durchzuführen.

Bei der Behandlung von Psoriasis arthropathia kann unter Langzeitretinoidtherapie bei älteren Patienten und Patienten mit vorbestehenden Muskel- und Skelettveränderungen die Retinoidtherapie Beschwerden auslösend und verstärkend wirken.
Jedem einzelnen Patienten muss die Möglichkeit von Nebenwirkungen mitgeteilt werden.
Es muss betont werden, dass gegenwärtig nicht alle Folgen einer lebenslangen Behandlung mit Acitretin abgeschätzt werden können.
Seit der Zulassung wurden weltweit sehr selten Fälle eines Kapillarleck-Syndroms/Retinsäure (ATRA)-Syndroms gemeldet.
Seit der Zulassung wurden weltweit sehr selten Fälle einer exfoliativen Dermatitis gemeldet.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Da sowohl Acitretin als auch *Tetrazykline* intrakranielle Drucksteigerungen hervorrufen können, ist die gleichzeitige Verabreichung beider Präparate kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 "Gegenanzeigen").
Über ein erhöhtes Hepatitisrisiko durch die Kombination von *Methotrexat* mit Etretinat wurde berichtet. Deshalb ist die Kombination von Methotrexat mit Acitretin ebenfalls kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 "Gegenanzeigen").
Die gleichzeitige Gabe von Acitretin und *Vitamin A und anderen Retinoiden* muss aufgrund des Risikos einer Hypervitaminose A vermieden werden.
Bei gleichzeitiger Gabe von Acitretin mit Phenytoin muss berücksichtigt werden, dass Phenytoin durch Acitretin teilweise aus seiner Eiweißbindung verdrängt wird. Die klinische Bedeutung ist bisher nicht bekannt.
In einer Studie mit gesunden Probanden führte die gleichzeitige Einnahme einer Einzeldosis Acitretin zusammen mit Alkohol zur Bildung von Etretinat, das hoch teratogen wirkt. Der zugrunde liegende Mechanismus wurde nicht aufgeklärt, Wechselwirkungen mit anderen Substanzen sind daher nicht auszuschließen. Frauen im gebärfähigen Alter dürfen daher während der Behandlung mit Acitretin und für 2 Monate nach Beendigung der Acitretintherapie keinen Alkohol in Getränken, Nahrungsmitteln und Arzneimitteln zu sich nehmen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).
Aufgrund der hohen Eliminationshalbwertszeit von Etretinat (120 Tage) muss ein sicherer Kontrazeptionsschutz noch bis 3 Jahre nach Beendigung der Acitretin-Therapie gewährleistet sein (siehe Abschnitte 4.4, 4.6 und 5.2).
Unter Acitretintherapie können niedrig dosierte Progesteronpräparate (Minipille) als Verhütungsmethode unzureichend sein und sollen daher nicht angewendet werden. Wechselwirkungen mit kombinierten Östrogen-Progesteron-Kontrazeptiva wurden nicht beobachtet.
Weitere Wechselwirkungen zwischen Acitretin und anderen Substanzen (z. B. Digoxin, Cimetidin) wurden bisher nicht beobachtet.
Untersuchungen zur Wirkung von Acitretin auf die Proteinbindung von Antikoagulanzien vom Cumarintyp (Warfarin) deuteten nicht auf eine Interaktion hin.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Gebärfähige Frauen/Kontrazeption bei Männern und Frauen

Acitretin wirkt stark teratogen. Die Anwendung ist daher bei Frauen, die während der Behandlung oder in den nach Behandlungsende folgenden 3 Jahren schwanger werden könnten, kontraindiziert. Wenn Acitretin vor oder während einer Schwangerschaft eingenommen wird, besteht ein außerordentlich hohes Risiko, dass Fehlbildungen beim ungeborenen Kind entstehen, und zwar unabhängig von der Dauer der Behandlung oder der Dosierung.

Acitretin ist kontraindiziert bei jeder Frau im gebärfähigen Alter, außer wenn jede einzelne der folgenden Bedingungen erfüllt wird:

1) Die Patientin leidet an einer sehr schweren Keratinisierungsstörung, welche sich gegen die Standardtherapien als resistent erwiesen hat.
2) Sie ist zuverlässig in der Lage, die Therapieanweisungen des Arztes richtig zu verstehen und sie auch zu befolgen.
3 Sie ist imstande, die vorgeschriebenen Empfängnisverhütungsmethoden zuverlässig und mit Sicherheit anzuwenden.
4) Es ist unumgänglich, dass jede Frau im gebärfähigen Alter, die eine Acitretinbehandlung beginnt, eine zuverlässige Methode der Empfängnisverhütung (vorzugsweise zwei sich ergänzende Methoden) ohne Unterbrechung 4 Wochen vor sowie während und für 3 Jahre nach Beendigung der Behandlung mit Acitretin anwendet. Die Patientin ist anzuweisen, sofort einen Arzt aufzusuchen, falls der Verdacht auf eine Schwangerschaft besteht.
5) Die Therapie ist erst am 2. oder 3. Tag des nächsten normal einsetzenden Menstruationszyklus zu beginnen.
6) Vor Therapiebeginn muss ein negatives Schwangerschaftstestergebnis (minimale Sensitivität von 25 mI.E./ml) bis 3 Tage vor Gabe der ersten Dosis vorliegen. In der Behandlungszeit sind alle 28 Tage Schwangerschaftstests einzuplanen. Das Vorliegen eines negativen Schwangerschaftstestergebnisses, nicht mehr als 3 Tage zurückliegend, ist bei jeder Neuverordnung zum Zeitpunkt dieser Termine zwingend erforderlich. Nach Beendigung der Behandlung sollten Schwangerschaftstests in Intervallen von 1 - 3 Monaten über einen Zeitraum von 3 Jahren nach der letzten Dosisgabe durchgeführt werden.
7) Vor Einleitung einer Acitretintherapie bei gebärfähigen Patientinnen muss der Arzt ihnen detaillierte Informationen hinsichtlich der erforderlichen Vorsichtsmaßnahmen, des Risikos schwerer fötaler Fehlbildungen und der möglichen Folgen einer Schwangerschaft während einer Acitretinbehandlung und in den 3 Jahren nach der Behandlung geben.
8) Dieselbe wirksame und ununterbrochene Empfängnisverhütung ist jedes Mal einzuhalten, wenn die Therapie wiederholt wird, unabhängig davon – wie lange die therapiefreie Zwischenzeit gewesen ist – und muss für 3 Jahre danach fortgesetzt werden.
9) Wenn es trotz dieser Vorsichtsmaßnahmen zu einer Schwangerschaft kommt, besteht ein hohes Risiko schwerer fötaler Fehlbildungen (z. B. kraniofazialer Defekte, Fehlbildungen des Herz-Kreislauf-Systems oder ZNS, skelettaler und Thymusdefekte) und das Risiko für Spontanaborte ist erhöht. Dieses Risiko ist besonders hoch während der Acitretinbehandlung und in den 2 Monaten nach Behandlungsende. Danach bis zu 3 Jahren nach Beendigung der Acitretingabe nimmt zwar das Risiko ab (insbesondere bei Frauen, die auf Alkohol verzichtet haben), aber es ist nicht gänzlich auszuschließen, da die Entstehung von Etretinat erfolgt sein kann.
10) Die Patientin muss auf den Konsum von Alkohol in Getränken, Nahrungsmitteln und Arzneimitteln während der Behandlung und für 2 Monate nach Behandlungsende verzichten (siehe Abschnitte 4.4, 4.5 und 5.2).

Vorrangige Verhütungsmethoden sind ein kombiniertes hormonelles Kontrazeptivum oder die Spirale und zusätzlich wird die Verwendung eines Kondoms oder eines Diaphragmas (Portiokappe) empfohlen. Niedrig dosierte Progesteron-Präparate (Minipille) werden nicht empfohlen, da es Hinweise auf eine mögliche Beeinträchtigung ihrer verhütenden Wirkung gibt.

In Tierversuchen passierte Acitretin die Plazentaschranke in Konzentrationen, die ausreichend hoch waren fetale Fehlbildungen zu verursachen. Fetale Fehlbildungen, die mit einer Acitretin-Exposition in Zusammenhang stehen, betreffen vor allem das Zentralnervensystem, das Herz und die großen Blutgefäße. Außerdem ist die Inzidenz von Spontanaborten erhöht.

Wenn es bei einer Frau, die mit Acitretin behandelt wird, zu einer Schwangerschaft kommt, muss die Behandlung abgebrochen werden und die Patientin muss zur Abklärung und Beratung an einen Arzt mit Erfahrung in Teratologie überwiesen werden.

Bei männlichen mit Acitretin behandelten Patienten deuten verfügbare Daten, wenn überhaupt, auf ein geringfügiges Risiko für teratogene Wirkungen hin, je nach Grad der Exposition der Schwangeren gegenüber dem im Samen bzw. Samenflüssigkeit enthaltenen Acitretin.

Schwangerschaft

Acitretin ist bei schwangeren Frauen kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Stillzeit

Aufgrund seiner lipophilen Eigenschaften ist davon auszugehen, dass Acitretin in relevanten Mengen in die

Muttermilch übertritt. Acitretin darf aus diesem Grund nicht an stillende Mütter verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.3).

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

Es wurde unter Acitretin über beeinträchtigtes Nachtsehen berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Patienten sind auf dieses potenzielle Problem hinzuweisen und es ist ihnen anzuraten, nachts besonders vorsichtig beim Autofahren oder beim Führen von Maschinen zu sein.

4.8 Nebenwirkungen

Nebenwirkungen werden bei den meisten mit Acitretin behandelten Patienten beobachtet. Sie klingen in der Regel ab, wenn die Dosierung verringert oder die Behandlung beendet wird. Eine anfängliche Verschlimmerung der Psoriasis-Symptome kann bei Behandlungsbeginn auftreten.

Die am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen sind Symptome einer Hypervitaminose A wie z.B. trockene Lippen, die durch Auftragen einer Fettsalbe gelindert werden können.

Die folgenden nach Systemorganklassen und Häufigkeit aufgelisteten Nebenwirkungen von Acitretin wurden in klinischen Studien und nach Markteinführung berichtet. Die folgenden Häufigkeitsangaben wurden zugrunde gelegt:

Sehr häufig: ≥1/10,
Häufig: ≥1/100 und <1/10,
Gelegentlich: ≥1/1.000 und <1/100,
Selten: ≥1/10.000 und <1/1.000,
Sehr selten: <1/10.000,
Nicht bekannt: Häufigkeit aufgrund der verfügbaren Daten nicht abschätzbar.

Infektionen und parasitäre Erkrankungen	
Häufigkeit nicht bekannt	Vulvovaginitis, verursacht durch Candida albicans
Erkrankungen des Immunsystems	
Häufigkeit nicht bekannt	Typ-I-Überempfindlichkeitsreaktionen
Erkrankungen des Nervensystems	
Häufig	Kopfschmerzen
Gelegentlich	Benommenheit
Selten	Periphere Neuropathie
Sehr selten	Benigne intrakranielle Druckerhöhung (siehe Abschnitt 4.4)
Augenerkrankungen	
Sehr häufig	Trockenheit und Entzündungen der Schleimhäute (z. B. Konjunktivitis, Xerophthalmie) und dadurch bedingte Unverträglichkeit von Kontaktlinsen
Gelegentlich	Verschwommenes Sehen
Sehr selten	Nachtblindheit (siehe Abschnitt 4.4), Hornhautulzera
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	
Häufigkeit nicht bekannt	Hörstörungen, Tinnitus
Gefäßerkrankungen	
Häufigkeit nicht bekannt	Hitzewallungen, Kapillarleck-Syndrom/Retinsäure (ATRA)-Syndrom
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
Sehr häufig	Trockenheit und Entzündungen der Schleimhäute (z. B. Epistaxis und Rhinitis)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Sehr häufig	Mundtrockenheit, Durst
Häufig	Stomatitis, gastrointestinale Störungen (z.B. Bauchschmerzen, Durchfall, Übelkeit, Erbrechen)
Gelegentlich	Gingivitis
Häufigkeit nicht bekannt	Dysgeusie, Rektalblutungen
Leber- und Gallenerkrankungen	
Gelegentlich	Hepatitis
Sehr selten	Gelbsucht
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Sehr häufig	Cheilitis, Pruritus, Alopezie, Hautabschilferung (auf dem gesamten Körper, vor allem an Handflächen und Fußsohlen)
Häufig	Hautfragilität, klebrige Haut, Dermatitis, abnorme Haarbeschaffenheit, brüchige Nägel, Nagelfalzentzündung, Erythem
Gelegentlich	Rhagadenbildung, bullöse Dermatose, Photosensibilitätsreaktionen
Häufigkeit nicht bekannt	Pyogene Granulome, Madarosis, Angioödeme, Urtikaria, dünner werdende Haut, exfoliative Dermatitis
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	
Häufig	Arthralgie, Myalgie

Sehr selten	Knochenschmerzen, Exostose (die Erhaltungstherapie kann zum Fortschreiten einer bestehenden spinalen Hyperostose, zum Auftreten neuer hyperostotischer Läsionen und extraskelettaler Kalzifikation führen, wie es auch bei Langzeitbehandlungen mit Retinoiden beobachtet worden ist) (siehe Abschnitt 4.4).
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Häufig	Periphere Ödeme
Untersuchungen	
Sehr häufig	Abnorme Leberfunktionswerte (vorübergehende, meist reversible Erhöhung der Transaminasen und der alkalischen Phosphatase) (siehe Abschnitt 4.4). Abnorme Lipidwerte (reversible Erhöhungen der Serumtriglycerid- und Cholesterinwerte bei hoher Dosierung von Acitretin, vor allem bei prädisponierten Patienten und unter Langzeittherapie (siehe Abschnitt 4.4)). Bei Fortbestand dieser Störungen kann ein daraus resultierendes Risiko für Atherogenese nicht ausgeschlossen werden.

Kinder
In gelegentlichen Fällen wurden über Knochenveränderungen wie z. B. vorzeitige Epiphysenschlüsse, skelettale Hyperostosen und extraossäre Verkalkungen bei Kindern nach Langzeittherapien mit Etretinat berichtet, sodass ähnliche Auswirkungen bei Acitretin zu erwarten sind. Bei Kindern müssen daher Wachstumsparameter und Knochenentwicklung engmaschig überwacht werden.

Diabetes-Patienten
Retinoide können die Glucosetoleranz sowohl verbessern als auch verschlechtern (siehe Abschnitt 4.4).

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
Im Fall einer akuten Überdosierung muss Acitretin sofort abgesetzt werden. Symptome einer Überdosierung entsprechen denen einer akuten Hypervitaminose A, z. B. Kopfschmerzen, Schwindel, Übelkeit und Erbrechen, Schläfrigkeit, Reizbarkeit und Pruritus. Spezielle Behandlungsmaßnahmen sind wegen der niedrigen akuten Toxizität des Präparates nicht erforderlich.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften
Pharmakotherapeutische Gruppe: Retinoide zur systemischen Behandlung der Psoriasis,
ATC-Code: D05BB02.
Acitretin stammt aus der 2. Generation der Retinoide (Derivate der Vitamin A Säure) und ist ein synthetisches, aromatisches Analogon der Retinsäure. Retinol (Vitamin A) kann hyperkeratotische Veränderungen der Haut bzw. Metaplasien der Schleimhäute günstig beeinflussen. Allerdings sind diese Effekte praktisch nur mit Dosen erreichbar, die mit ausgeprägten systemischen Nebenwirkungen verbunden sind.
Acitretin führt bei Psoriasis und Verhornungsstörungen zu einer Normalisierung der Erneuerungs-, Differenzierungs- und Verhornungsvorgänge der Haut, wobei sich die Nebenwirkungen in den meisten Fällen durch sorgfältige Dosisanpassung beherrschen lassen. Häufig wird auch eine Besserung der psoriatischen Arthropathie beobachtet. Die Wirkung von Acitretin ist rein symptomatisch, der Wirkungsmechanismus ist bis jetzt weitgehend ungeklärt. Ein Wiederauftreten der Krankheitssymptome nach Absetzen von Acitretin ist daher möglich.
Acitretin wirkt bereits bei niedriger Dosierung und/oder kurzzeitiger Anwendung teratogen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften
Resorption
1 - 4 Stunden nach Einnahme erreicht Acitretin die Spitzenkonzentration im Plasma. Die Bioverfügbarkeit von oral zugeführtem Acitretin ist bei gleichzeitiger Nahrungsaufnahme am besten und beträgt nach einer Einzeldosis ungefähr 60%, wobei dieser Wert jedoch von Patient zu Patient stark schwanken kann (36 bis 95%). Die Resorption von Acitretin ist linear bis zu einer Dosis von 50 mg.

Verteilung
Acitretin ist, im Gegensatz zu Etretinat, das sich stark im Fettgewebe einlagert und nur langsam freigesetzt wird, weniger lipophil und dringt gut in verschiedene Gewebe ein, ohne zu akkumulieren. Die Proteinbindung

überschreitet 99%.
In tierexperimentellen Studien überschritt Acitretin die Plazentaschranke. Aufgrund seiner lipophilen Eigenschaften ist davon auszugehen, dass Acitretin in relevanten Mengen in die Muttermilch übertritt.

Biotransformation

Acitretin wird durch Isomerisierung in sein 13-cis Isomer (cis Acitretin), durch Koppelung an Glukuronsäure und durch Spaltung der Seitenkette verstoffwechselt. Ferner kann es in das lang wirksame Etretinat (mittlere Halbwertszeit 120 Tage) metabolisiert werden.

Elimination

Studien mit wiederholter Verabreichung an Patienten im Alter von 21 - 70 Jahren ergaben eine Eliminationshalbwertszeit von ca. 50 Stunden für Acitretin und 60 Stunden für cis Acitretin, seinen Hauptmetaboliten im Plasma, welches ebenfalls teratogen wirkt. Auf Basis der längsten bei diesen Patienten beobachteten Halbwertszeit für Acitretin (96 Stunden) und cis Acitretin (123 Stunden) kann unter der Annahme einer linearen Kinetik berechnet werden, dass mehr als 99% der Substanz innerhalb von 36 Tagen nach Beendigung einer Langzeittherapie ausgeschieden werden. Darüber hinaus sanken die Plasmaspiegel von Acitretin und cis Acitretin innerhalb von 36 Tagen nach Beendigung der Behandlung unter das Detektionslimit der Bestimmungsmethode (<6 ng/ml). Acitretin wird zur Gänze in Form seiner Metaboliten ausgeschieden, und zwar zu etwa gleichen Teilen über die Niere und die Galle.

Hinweis:

Klinische Ergebnisse zeigten, dass bei gleichzeitiger Aufnahme von Acitretin und Alkohol Etretinat gebildet werden kann. Da Etretinat hochgradig teratogen ist und eine längere Halbwertszeit (etwa 120 Tage) als Acitretin hat, sind ab Beendigung der Behandlung mit Acitretin für die Dauer von 3 Jahren empfängnisverhütende Maßnahmen anzuwenden (siehe Abschnitte 4.4, 4.5 und 4.6).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In präklinischen Untersuchungen zur Verträglichkeit von Acitretin wurden keine relevanten mutagenen oder kanzerogenen Eigenschaften gefunden, und es gab auch keine Hinweise auf eine direkte Lebertoxizität. Acitretin erwies sich im Tierversuch als hochgradig teratogen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Kapsel-Inhalt

Mikrokristalline Cellulose
Maltodextrin
Natriumascorbat

Kapsel-Hülle

10 mg:

Gelatine
Titandioxid (E 171)
schwarzes und rotes Eisenoxid (E 172)
Natriumdodecylsulfat
Schellack
Propylenglycol
gereinigtes Wasser

25 mg:

Gelatine
Titandioxid (E 171)
schwarzes, gelbes und rotes Eisenoxid (E 172)
Natriumdodecylsulfat
Schellack
Propylenglycol
gereinigtes Wasser

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

30 Monate

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

30, 50 und 100 Kapseln in PVC/PVDC/Aluminium Blisterpackungen.
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Alle nicht eingenommenen Kapseln sind an den Apotheker zurückzugeben.

7. Inhaber der Zulassung:

Pelpharma Handels GmbH
Wohndorfweg 36
A-3001 Tulbing

8. Zulassungsnummer

1–31432

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

20. August 2012

10. Stand der Information

April 2016

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.