



▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

Neotigason 10
Neotigason 25

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Hartkapsel Neotigason 10 enthält 10 mg Acitretin.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 16,4 mg Glucose.

1 Hartkapsel Neotigason 25 enthält 25 mg Acitretin.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 41,0 mg Glucose.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapsel

Neotigason 10

Kapselunterteil weiß, opak, mit schwarzem Aufdruck „10“; Kapseloberteil braun, opak.

Neotigason 25

Kapselunterteil gelb, opak, mit schwarzem Aufdruck „25“; Kapseloberteil braun, opak.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zur symptomatischen Behandlung von schwersten, einer konventionellen Therapie nicht zugänglichen Verhornungsstörungen des Hautorgans wie

- Psoriasis vulgaris, vor allem erythrodermatische und pustulöse Formen,
- Hyperkeratosis palmoplantaris,
- Pustulosis palmoplantaris,
- Ichthyosis,
- Morbus Darier,
- Pityriasis rubra pilaris,
- Lichen ruber planus der Haut und Schleimhäute.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Acitretin sollte nur von Ärzten, vorzugsweise von Dermatologen, verschrieben werden, die Erfahrung in der Behandlung mit systemischen Retinoiden haben und die das teratogene Risiko durch Acitretin richtig einschätzen (siehe Abschnitt 4.6).

Dosierung

Die Dosierung richtet sich nach dem Erscheinungsbild der Erkrankung und der Verträglichkeit des Präparates.

Sie muss vom behandelnden Arzt für jeden Patienten, aufgrund der Unterschiede in der Aufnahme- und Abaurate von Acitretin, individuell bestimmt werden. Die nachfolgenden Angaben können als Orientierung gelten.

Erwachsene

Die Anfangsdosis von 25 mg (d.h. 1 Hartkapsel Neotigason 25) oder 30 mg Acitretin (d. h. 3 Hartkapseln Neotigason 10) während 2 bis 4 Wochen kann bereits zufriedenstellende therapeutische Ergebnisse liefern.

Die Erhaltungsdosis ist dem therapeutischen Ergebnis und der Verträglichkeit anzupassen. Im Allgemeinen ermöglicht eine Tagesdosis von 25 - 50 mg Acitretin für weitere 6 bis 8 Wochen ein optimales Therapieergebnis. Es kann in einigen Fällen notwendig sein, die Dosis bis zu einem Maximum von 75 mg Acitretin pro Tag (d. h. 3 Hartkapseln Neotigason 25) zu steigern. Diese Höchstdosis sollte nicht überschritten werden.

Bei Psoriasis-Patienten kann die Therapie im Allgemeinen beendet werden, wenn sich die Läsionen in ausreichendem Maße gebessert haben. Eine Langzeitbehandlung wird bei Patienten mit Psoriasis nicht empfohlen. Rezidive werden in gleicher Weise behandelt.

Bei Verhornungsstörungen ist für gewöhnlich eine Erhaltungsdosis erforderlich, diese sollte so niedrig wie möglich gehalten werden (evtl. weniger als 20 mg Acitretin pro Tag). Sie sollte auf keinen Fall 50 mg Acitretin pro Tag überschreiten.

Kinder und Jugendliche

Im Hinblick auf mögliche schwere Nebenwirkungen bei der Langzeittherapie ist das Risiko sorgfältig gegen den therapeutischen Nutzen abzuwägen. Acitretin sollte erst eingesetzt werden, wenn sich alle anderen Therapieoptionen als ungeeignet erwiesen haben.

Die Dosierung sollte nach Körpergewicht (KG) erfolgen. Die Tagesdosis liegt bei ca. 0,5 mg Acitretin pro kg KG. Höhere Dosen bis zu 1 mg Acitretin pro kg KG pro Tag können in einigen Fällen für eine begrenzte Zeit erforderlich sein. Die maximale Dosis von 35 mg Acitretin pro Tag sollte nicht überschritten werden. Die Erhaltungsdosis sollte im Hinblick auf mögliche Langzeit-Nebenwirkungen immer so niedrig wie möglich gewählt werden.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen

Die Hartkapseln werden mit den Mahlzeiten, am besten mit Milch, unzerkaut eingenommen. Auf die Einhaltung der vom Arzt errechneten Dosierung von Neotigason ist unbedingt zu achten.

Zusätzliche Lokalbehandlungen, auch rein pflegender Natur, während der Verabreichung von Neotigason müssen mit dem behandelnden Arzt ab-

gesprochen werden.

Die Dauer der Behandlung wird vom Arzt nach der Art der Erkrankung und der Verträglichkeit des Präparates festgelegt.

Bei Psoriasis-Patienten wird im Allgemeinen die Therapie beendet, wenn sich die Läsionen in genügendem Maße zurückgebildet haben. Eine Langzeittherapie ist bei Psoriasis-Patienten nicht zu empfehlen.

Bei Verhornungsstörungen liegen Erfahrungen bis zu 2 Jahren vor.

Rezidive werden nach den gleichen Regeln behandelt.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, andere Retinoide oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Acitretin, der Wirkstoff von Neotigason, ist in hohem Maße frucht-schädigend 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).

Neotigason darf stillenden Frauen nicht verabreicht werden.

Schwerwiegende Leberfunktionsstörung.

Schwerwiegende Nierenfunktionsstörung.

Chronisch erhöhte Blutlipidwerte.

Da Neotigason und Tetrazykline eine Erhöhung des Hirndruckes verursachen können, dürfen sie nicht gleichzeitig verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.5).

Es wurde über ein erhöhtes Hepatitisrisiko bei gleichzeitiger Anwendung von Methotrexat und Etretinat berichtet. Eine gleichzeitige Anwendung von Methotrexat und Acitretin 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).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Teratogene Effekte

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

Neotigason ist streng kontraindiziert bei:

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

Im Falle einer Schwangerschaft kann Acitretin schwere Missbildungen beim ungeborenen Kind verursachen. Die Retinoid-typischen Missbildungen betreffen vor allem das Zentralnervensystem, das Herz und die großen Blutgefäße. Sie sind in einem hohen Prozentsatz zu erwarten, selbst wenn Neotigason nur über kurze Zeiträume während der Schwangerschaft eingenommen wurde.

Schwangerschaftsverhütungsprogramm

Dieses Arzneimittel ist TERATOGEN.

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

- Zur symptomatischen Behandlung von schwersten, einer konventionellen Therapie nicht zugänglichen Verhornungsstörungen des Hautorgans wie
 - Psoriasis vulgaris, vor allem erythrodermatische und pustulöse Formen,
 - Hyperkeratosis palmoplantaris,
 - Pustulosis palmoplantaris,
 - Ichthyosis,
 - Morbus Darier,
 - Pityriasis rubra pilaris,
 - Lichen ruber planus der Haut und Schleimhäute (siehe Abschnitt 4.1).
- Die Gebärfähigkeit muss bei allen weiblichen Patienten individuell beurteilt werden.
- Die Patientin versteht das teratogene Risiko.
- Die Patientin versteht die Notwendigkeit einer strengen monatlichen Überwachung.
- Die Patientin versteht und akzeptiert die Notwendigkeit einer zuverlässigen, kontinuierlichen Empfängnisverhütung einen Monat vor der Behandlung, während der gesamten Behandlung und für 3 Jahre 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 nach Therapieende in regelmäßigen Abständen mit 1-3 monatlichen Intervallen über einen Zeitraum von 3 Jahren durchführen zu lassen.
- Die Patientin bestätigt, dass sie die Gefahren und die bei der Anwendung von Acitretin 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 3 Jahre nach Behandlungsende weiterführen muss.
- Schwangerschaftstests mit negativem Resultat vor und während der Behandlung sowie nach Therapieende mit 1-3 monatlichen Intervallen über einen Zeitraum von 3 Jahren vorliegen. Die Daten und Ergebnisse der Schwangerschaftstests müssen dokumentiert werden.

Falls bei einer mit Acitretin 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 3 Jahren 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 3 Jahre nach Behandlungsende mit Acitretin 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 Acitretin-Behandlung beginnt.

Kontrolluntersuchungen

In regelmäßigen Intervallen, idealerweise monatlich, müssen Kontrolluntersuchungen durchgeführt werden. Die Notwendigkeit monatlicher, ärztlich überwachter Schwangerschaftstests (entsprechend der üb-

lichen 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

Patientinnen müssen sich über einen Zeitraum von 3 Jahren nach Therapieende regelmäßig in 1-3 monatlichen Intervallen einem Schwangerschaftstest unterziehen.

Verschreibungs- und Abgabebeschränkungen

Für Frauen im gebärfähigen Alter müssen Verordnungen von Neotigason 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 Neotigason am selben Tag erfolgen. Die Abgabe von Neotigason muss innerhalb von maximal 7 Tagen nach der Ausstellung des Rezeptes 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 Neotigason behandelten Partners nicht ausreicht, um mit teratogenen Effekten von Neotigason 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 3 Jahre nach der Behandlung mit Acitretin 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 Acitretin zu unterstützen, wird der Zulassungsinhaber Schulungsmate-

rialien zur Verfügung stellen, welche die Warnungen zur Teratogenität von Acitretin 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 Acitretin) behandelten Patienten wurde über Depressionen, Verstärkung von Depressionen, Angst und Stimmungsschwankungen berichtet. Bei Patienten mit einer Depression in der Anamnese ist besondere Vorsicht geboten. Patienten sind auf Anzeichen einer Depression zu überwachen und, falls notwendig, entsprechend zu behandeln.

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

Klinische Beobachtungen haben gezeigt, dass bei Einnahme von Acitretin und gleichzeitigem Alkoholgenuß Eretinat gebildet werden kann. Eretinat ist hoch teratogen und hat eine längere Halbwertszeit (ca. 120 Tage) als Acitretin. Frauen im gebärfähigen Alter dürfen daher während der Behandlung mit Neotigason und bis zu 2 Monate nach Behandlungsende keinen Alkohol zu sich nehmen (in Getränken, Essen oder Arzneimitteln). Empfängnisverhütende Maßnahmen und Schwangerschaftstests müssen ebenfalls für 3 Jahre nach Beendigung der Therapie mit Neotigason durchgeführt werden (siehe Abschnitte 4.6 und 5.2).

Die Leberfunktion sollte vor Einleitung der Acitretinbehandlung sowie alle 1-2 Wochen in den ersten 3 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.

Patienten mit Risikofaktoren für Herz-/Kreislaufkrankungen, z. B. Hypertonie, sollten unter der Therapie mit Neotigason regelmäßig kontrolliert werden.

Fälle verschlechterten Nachtsehens wurden unter Therapie mit Neotigason gemeldet. Daher sollten Patienten auf dieses mögliche Problem hingewiesen und dazu aufgefordert werden, nachts beim Fahren und Bedienen von Maschinen besonders vorsichtig zu sein. Visusprobleme sollten sorgfältig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.8).

Es liegen seltene Berichte über benigne intrakranielle Hypertension vor. Patienten mit schweren Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen und Sehstörungen müssen Acitretin sofort absetzen und es sind neurologische Untersuchungen und Betreuung zu veranlassen (siehe Abschnitt 4.8).

Bei Erwachsenen, insbesondere älteren Menschen, die eine Langzeittherapie mit Acitretin erhalten, sollten in Hinblick auf mögliche auftretende Ossifikationsanomalien regelmäßige Untersuchungen 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 Eretinat berichtet, sodass ähnliche Auswirkungen bei Acitretin zu erwarten sind. Bei Kindern müssen daher Wachstumsparameter und Knochenentwicklung sorgfältig überwacht werden.

Es muss betont werden, dass gegenwärtig nicht alle Folgen einer lebenslangen Behandlung mit Acitretin abgeschätzt werden können.

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.

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 Blutzucker-

Neotigason® 10

Neotigason® 25



werte 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.

Seit der Zulassung wurden weltweit sehr seltene Fälle eines Kapillarlecksyndroms/Retinsäure-Syndroms gemeldet.

Seit der Zulassung wurden weltweit sehr seltene Fälle einer exfoliativen Dermatitis gemeldet.

Patienten mit der seltenen Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Neotigason nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Eine kombinierte Behandlung mit Methotrexat, Tetracyklinen, Vitamin A oder anderen oralen Retinoiden (z. B. Tretinoin, Isotretinoin) ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Die empfängnisverhütende Wirkung von niedrig dosierten Progesteron-Präparaten kann durch Wechselwirkung mit Acitretin verringert werden. Niedrig dosierte Progesteron-Präparate (sogenannte Minipillen) sollten daher nicht zur Empfängnisverhütung eingesetzt werden (siehe Abschnitt 4.6). Wechselwirkungen mit oralen Kontrazeptiva die eine Östrogen/Progesteron-Kombination enthalten, wurden nicht beobachtet.

In einer Studie mit gesunden Probanden führte die gleichzeitige Einnahme einer Einzeldosis Acitretin zusammen mit Alkohol zur Bildung von Etretinat, das hoch teratogen wirkt. Es kann jedoch nicht ausgeschlossen werden, dass auch ohne gleichzeitige Einnahme alkoholischer Getränke Etretinat gebildet wird. Aufgrund der möglichen Bildung von Etretinat dürfen Frauen im gebärfähigen Alter während der Behandlung mit Acitretin und zwei Monate nach Beendigung der Therapie keinen Alkohol konsumieren (in Getränken, Nahrungsmitteln oder Arzneimitteln) (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Bei gleichzeitiger Behandlung mit Phenytoin und Neotigason muss berücksichtigt werden, dass Phenytoin durch Acitretin zum Teil aus seiner Eiweißbindung verdrängt wird. Die klinische Bedeutung ist bisher nicht bekannt.

Weitere Wechselwirkungen zwischen Acitretin und anderen Substanzen (z. B. Cimetidin, Digoxin) sind nicht bekannt.

Untersuchungen zur Wirkung von Acitretin auf die Proteinbindung von Antikoagulanzen vom Cumarintyp (Warfarin) deuteten nicht auf eine Interaktion hin.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Acitretin, der Wirkstoff von Neotigason, ist teratogen (siehe auch Abschnitt 4.4).

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.

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

Acitretin darf nicht an stillende Mütter verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.3).

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

Fälle verschlechterten Nachtsehens wurden unter Therapie mit Acitretin berichtet. Daher sollten Patienten auf dieses mögliche Problem hingewiesen und dazu aufgefordert werden, nachts beim Fahren und Bedienen von Maschinen besonders vorsichtig zu sein. Visusprobleme sollten sorgfältig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.8).

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 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 Grund-

lage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Siehe Tabelle 1 auf der folgenden Seite.

Kinder und Jugendliche

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 Wachstumsparemeter und Knochenentwicklung sorgfältig 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 dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Bei akuter Überdosierung muss Neotigason unverzüglich abgesetzt werden. Symptome einer Überdosierung entsprechen denen einer akuten A-Hypervitaminose, 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: Antipsoriatika zur systemischen Anwendung
 ATC-Code: D05BB02

Acitretin ist ein synthetisches aromatisches Analogon der Retinsäure. In präklinischen Untersuchungen zur Verträglichkeit von Acitretin wurden keine relevanten mutagenen oder kanzerogenen Wirkungen gefunden und es gab keine Hinweise auf eine direkte Lebertoxizität. Acitretin erwies sich in Tierstudien als stark teratogen. Klinische Studien haben bestätigt, dass sich unter Acitretin bei Psoriasis und Verhornungsstörungen die epidermale Zellproliferation, -differenzierung und -verhornung normalisiert, wobei in den meisten Fällen die Nebenwirkungen erträglich sind.



Tabelle 1: Nebenwirkungen

Infektionen und parasitäre Erkrankungen	
<i>Häufigkeit nicht bekannt</i>	Vulvovaginitis, verursacht durch <i>Candida albicans</i>
Erkrankungen des Immunsystems	
<i>Häufigkeit nicht bekannt</i>	Typ-I-Hypersensibilität
Erkrankungen des Nervensystems	
<i>Häufig</i>	Kopfschmerzen
<i>Gelegentlich</i>	Benommenheit
<i>Selten</i>	Periphere Neuropathie
<i>Sehr selten</i>	Benigne intrakranielle Druckerhöhung (siehe Abschnitt 4.4)
Augenerkrankungen	
<i>Sehr häufig</i>	Trockenheit und Entzündungen der Schleimhäute (z. B. Konjunktivitis, Xerophthalmie) und dadurch bedingte Unverträglichkeit von Kontaktlinsen
<i>Gelegentlich</i>	Verschwommenes Sehen
<i>Sehr selten</i>	Nachtblindheit (siehe Abschnitt 4.4), Hornhautulzera
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	
<i>Häufigkeit nicht bekannt</i>	Hörstörungen, Tinnitus
Gefäßerkrankungen	
<i>Häufigkeit nicht bekannt</i>	Hitzewallungen, Kapillarlecksyndrom, Retinsäuresyndrom
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
<i>Sehr häufig</i>	Trockenheit und Entzündungen der Schleimhäute (z. B. Epistaxis und Rhinitis)
<i>Häufigkeit nicht bekannt</i>	Dysphonie
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
<i>Sehr häufig</i>	Mundtrockenheit, Durst
<i>Häufig</i>	Stomatitis, gastrointestinale Störungen (z. B. Bauchschmerzen, Durchfall, Übelkeit, Erbrechen)
<i>Gelegentlich</i>	Gingivitis
<i>Häufigkeit nicht bekannt</i>	Dysgeusie, Rektalblutungen
Leber- und Gallenerkrankungen	
<i>Gelegentlich</i>	Hepatitis
<i>Sehr selten</i>	Gelbsucht
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
<i>Sehr häufig</i>	Cheilitis, Pruritus, Alopezie, Hautabschilferung (auf dem gesamten Körper, vor allem an Handflächen und Fußsohlen)
<i>Häufig</i>	Hautfragilität, klebrige Haut, Dermatitis, abnorme Haarbeschaffenheit, brüchige Nägel, Nagelfalzentzündung, Erythem
<i>Gelegentlich</i>	Rhagadenbildung, bullöse Dermatose, Photosensibilitätsreaktionen
<i>Häufigkeit nicht bekannt</i>	Pyogene Granulome, Madarosis, Angioödem, Urtikaria, dünner werdende Haut, exfoliative Dermatitis
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	
<i>Häufig</i>	Arthralgie, Myalgie
<i>Sehr selten</i>	Knochenschmerzen, Exostose (die Erhaltungstherapie kann zum Fortschreiten einer bestehenden spinalen Hyperostose, zum Auftreten neuer hyperostotischer Läsionen und extraskelletaler Kalzifikation führen, wie es auch bei Langzeitbehandlungen mit Retinoiden beobachtet worden ist) (siehe Abschnitt 4.4).
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
<i>Häufig</i>	Periphere Ödeme
Untersuchungen	
<i>Sehr häufig</i>	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.

Die Wirkung von Acitretin ist rein symptomatisch, der Wirkungsmechanismus ist noch weitgehend ungeklärt.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Die maximale Plasmakonzentration von Acitretin wird im Durchschnitt 1 bis 4 Stunden nach Einnahme der Hartkapseln erreicht. Die Bioverfügbarkeit von oral zugeführtem Acitretin ist bei gleichzeitiger Nahrungsaufnahme am besten. Sie beträgt nach einer Einzeldosis ungefähr 60 %, wobei dieser Wert jedoch von Patient zu Patient stark schwanken kann (36–95 %).

Die *Steady-State*-Konzentration nach oraler Gabe von 50 mg Acitretin beträgt ca. 22 ng/ml. Diese wird bei täglicher Gabe nach ca. 7 Tagen erreicht.

Verteilung

Acitretin ist stark lipophil und dringt leicht in das Gewebe ein. Die Plasma-proteinbindung von Acitretin liegt bei 99,9 %. In Tierstudien passierte Acitretin die Plazentaschranke in ausreichender Menge, um fetale Missbildungen auszulösen. Aufgrund seiner lipophilen Eigenschaften kann angenommen werden, dass Acitretin in erheblicher Menge in die Muttermilch übergeht.

Biotransformation

Acitretin wird durch Isomerisierung in sein 13-cis-Isomer (cis-Acitretin) umgewandelt und durch Glukuronidierung und Abspaltung der Seitenkette verstoffwechselt. Diese Metaboliten mit verkürzter Seitenkette werden auf dem Harnweg ausgeschieden.

Bildung von Etretinat

Klinische Beobachtungen haben gezeigt, dass bei Einnahme von Acitretin und gleichzeitigem Alkoholgenuss Etretinat gebildet werden kann. Etretinat ist hoch teratogen und hat eine Halbwertszeit von ungefähr 120 Tagen, daher müssen empfangnisverhütende Maßnahmen für 3 Jahre nach Beendigung der Therapie mit Neotigason eingehalten werden (siehe Abschnitte 4.4, 4.6 und 5.2).

Elimination

Studien bei Mehrfachgabe von Acitretin an Patienten im Alter von 21–70 Jahren ergaben eine Eliminationshalbwertszeit von ca. 50 Stunden für Acitretin und 60 Stunden für seinen ebenfalls teratogenen Hauptmetaboliten im Plasma, cis-Acitretin. Auf Basis der längsten bei diesen Patienten beobachteten Halbwertszeit für Acitretin (96 Stunden) und cis-Acitretin (123 Stunden) kann ausgehend von einer linearen Kinetik angenommen 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 die Nachweisgrenze der Bestimmungs-

Neotigason® 10

Neotigason® 25



methode (< 6 ng/ml). Acitretin wird vollständig in Form seiner Metaboliten zu etwa gleichen Teilen über die Niere und die Galle ausgeschieden.

Hinweis

In einer Studie mit gesunden Probanden führte die gleichzeitige Einnahme einer Einzeldosis Acitretin zusammen mit Alkohol zur Bildung von Etretnat. Dies wurde zuvor bereits *in vitro* beobachtet. Bei neuesten Untersuchungen wurde die Bildung von Etretnat auch bei Acitretin-behandelten Patienten beobachtet. Bis dieses Phänomen vollständig aufgeklärt ist, müssen die pharmakokinetischen Eigenschaften von Etretnat berücksichtigt werden. Da dessen Halbwertszeit etwa 120 Tage beträgt, müssen kontrazeptive Maßnahmen über einen Zeitraum von 3 Jahren nach Beendigung der Acitretin-Therapie eingehalten werden.

Bioverfügbarkeit

Die absolute Bioverfügbarkeit beträgt im Mittel 60 % mit hohen interindividuellen Schwankungen zwischen 36 und 95 %. Die biologische Verfügbarkeit von Acitretin ist wesentlich besser, wenn die Hartkapseln mit der Mahlzeit, am besten mit Milch, eingenommen werden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Akute Toxizität

Ratten und Mäuse vertrugen orale Einzeldosen von Acitretin sehr gut. Die LD₅₀ bei diesen Spezies liegt über 8 g/kg KG.

Subakute Toxizität

Beim Hund wurden wöchentlich ansteigende Dosen von 10 bis 100 mg/kg KG/Tag von Acitretin über 6 Wochen, täglich appliziert, gut vertragen.

Nach Gabe des 13-cis-Metaboliten über 3 Wochen bis zu 100 mg/kg KG/Tag wurden lediglich dosisabhängige, leichte bis mittelgradige Erhöhungen von Cholesterolemie, HDL und LDL beobachtet.

Bei Ratten verursachten 5 mg/kg KG/Tag von Acitretin über 4 Wochen keinerlei Nebenwirkungen. Nach Gabe von 10 bzw. 20 mg/kg KG/Tag wurden Hypervitaminose-A-Symptome wie Erhöhung der alkalischen Phosphatase und der Plasmatriglyceride, Verdünnung der Substantia corticalis der Knochen und Knochenbrüche beobachtet. Die Toleranz von 40 und 80 mg/kg KG/Tag war schlecht. Alle Tiere zeigten starke Hypervitaminose-A-Symptome, die nach Absetzen der Behandlung allerdings reversibel waren.

Chronische Toxizität

Ratten, die während 26 Wochen täglich orale Dosen von 0,5 oder 1 mg/kg KG erhielten, zeigten keine toxischen Effekte. Bei Tagesdosen von 3 mg/kg KG wurden Gewichtsverlust, Cholesterolemie, Triglycerid-, alkalische Phosphatase- sowie HDL- und LDL-Erhöhungen und Neigung zu Ossifikations-

störungen beobachtet. Beim Hund wurden tägliche orale Dosen von 5 und 15 mg/kg KG über 52 Wochen im Allgemeinen gut vertragen. Histologisch wurde eine leichte Hyperplasie der Epidermis und der Talgdrüsen gesehen. Unter täglichen Dosen von 30 und 50 mg/kg KG kam es ebenfalls zu Hyperplasien der Epidermis, der Talg- und Schweißdrüsen, besonders im äußeren Gehörgang; weiter zu Leukozytose und Veränderungen des Allgemeinzustandes. Bei der höchsten Dosis wurde eine Hemmung der Spermio-genese festgestellt. Diese Nebenwirkungen waren bei männlichen Tieren ausgeprägter als bei weiblichen. Nach Beendigung der Behandlung waren sie reversibel.

Mutagenität und Kanzerogenität

Mutagenitätstests *in vitro* und *in vivo* haben gezeigt, dass weder Acitretin noch sein 13-cis-Metabolit Chromosomenanomalien verursachen. Bei Ratten, die oral mit maximal 3 mg/kg KG/Tag über 2 Jahre behandelt wurden, konnte keine karzinogene Wirkung nachgewiesen werden. Im Gegenteil: In der höchsten Dosisgruppe nahm die Häufigkeit multipler Tumore und Mammatumore bei weiblichen Tieren im Vergleich zur Kontrollgruppe ab.

Embryonale Toxizität und Teratogenität

Bei Ratten, die vom 7. bis 16. Trächtigkeitstag pro Tag 7,5 mg/kg KG Acitretin erhielten, wurde keine Wirkung auf den Embryo oder Fötus festgestellt; bei einer Tagesdosis von 15 mg/kg KG wurde eine begrenzte teratogene Wirkung am Knochensystem verzeichnet, mit 30 mg/kg KG/Tag kam es zu einer ausgeprägten teratogenen Wirkung, die sich in Gaumenspalten sowie Missbildungen an Humerus, Elle und Speiche manifestierte.

Bei der Maus traten teratogene Effekte nach Tagesdosen von 3 und 10 mg/kg KG auf, und zwar am Knochensystem (Schädel, harter Gaumen, Röhrenknochen) und an verschiedenen Organen (Gehirn, Niere, Augen).

Tägliche Gaben von 0,6 mg/kg KG bei Kaninchen verursachten einen leichten Anstieg der Häufigkeit von Missbildungen am Gehirn und von Gaumenspalten. 2 mg/kg KG/Tag waren embryotoxisch. Die perinatale Mortalität stieg auf 80 %, verbunden mit verschiedenen Missbildungen am Gaumen, an den Gliedmaßen und Störungen der Ossifikation.

Zylogenetische Studien

Die bis heute durchgeführten Untersuchungen an Männern haben keinerlei Hinweise auf eine Störung der Spermio-genese durch Neotigason in therapeutischen Dosen ergeben.

Sonstige Hinweise

Nach bisherigen Erkenntnissen besitzt Neotigason in therapeutischen Dosen keine mutagenen Eigenschaften.

ten, zeigt keine negativen Einflüsse auf Zahl, Motilität und Morphologie der Spermien und gefährdet nicht die Entstehung und Entwicklung der Leibesfrucht von Seiten des Mannes, der Neotigason einnimmt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Kapselinhalt:

Mikrokristalline Cellulose
Gelatine
Sprühgetrockneter Glucose-Sirup
Natriumascorbat

Kapselhülle:

Gelatine
Eisenoxidhydrat (E 172)
Eisen(III)-oxid (E 172)
Eisen(II,III)-oxid (E 172)
Titandioxid (E 171)

Druckfarbe:

Schellack
Propylenglycol
Ammoniumhydroxid
Eisen(II,III)-oxid (E172)

6.2 Inkompatibilitäten

Inkompatibilitäten sind bisher nicht bekannt.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht und Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/PVDC-Alu- oder PVC/PE/PVDC-Alu-Blisterpackungen mit 30, 50 (N2), 60, 90 und 100 (N3) Hartkapseln

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

PUREN Pharma GmbH & Co. KG
Willy-Brandt-Allee 2
81829 München
Telefon: 089/558909-0
Telefax: 089/558909-240

8. ZULASSUNGSNUMMERN

22414.00.00
22414.01.00



9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNGEN/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNGEN

Datum der Erteilung der Zulassungen:
08.04.1992

Datum der Verlängerung der Zulassungen:
16.09.2003

10. STAND DER INFORMATION

07.2018

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig