

1. Bezeichnung der Arzneimittel

Acicutan 10 mg Hartkapseln
Acicutan 25 mg Hartkapseln

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Jede Hartkapsel Acicutan 10 mg enthält 10 mg Acitretin.

Jede Hartkapsel Acicutan 25 mg enthält 25 mg Acitretin.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Hartkapsel

Acicutan 10 mg besteht aus einem weißen bis gelbweißen Kapselunterteil und einem braunen Kapseloberteil mit dem schwarzen Aufdruck „A10“ auf dem Kapselunterteil. Die Kapsel ist mit einem gelben Pulver gefüllt.

Acicutan 25 mg besteht aus einem gelben bis hellgelben Kapselunterteil und einem braunen Kapseloberteil mit dem schwarzen Aufdruck „A25“ auf dem Kapselunterteil. Die Kapsel ist mit einem gelben Pulver gefüllt.

4. Klinische Angaben**4.1 Anwendungsgebiete**

- Großflächige und schwere refraktäre Formen der Psoriasis
- Psoriasis pustulosa an Händen und Füßen
- Schwere Ichthyosis congenita und ichthyosiforme Dermatitis
- Lichen ruber planus der Haut und der Schleimhäute
- Andere schwere und refraktäre Formen von Dermatitis, gekennzeichnet durch Dyskeratose und/oder Hyperkeratose

Acicutan sollte nur von Ärzten, vorzugsweise Dermatologen, verordnet werden, die über Erfahrung in der Anwendung von systemischen Retinoiden verfügen und das mit der Therapie mit Acitretin verbundene Risiko der Teratogenität richtig einschätzen können.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Die Dosierung hängt ab vom klinischen Erscheinungsbild der Erkrankung und von der Verträglichkeit des Präparates. Der behandelnde Arzt muss die Dosierung individuell für jeden Patienten festlegen. Die folgenden Informationen können als Leitlinie dienen.

Dieses Präparat ist in zwei Wirkstärken erhältlich:

Acicutan 10 mg Hartkapseln
Acicutan 25 mg Hartkapseln

Erwachsene

Als Initialdosis werden 25 oder 30 mg Acitretin pro Tag (d. h. 1 Kapsel Acicutan 25 mg oder 3 Kapseln Acicutan 10 mg) über 2 bis 4 Wochen empfohlen. Nach dieser Anfangsphase kann es in einzelnen Fällen notwendig sein, die Dosis auf maximal 75 mg Acitretin pro Tag zu steigern (d. h. 3 Kapseln Acicutan 25 mg). Diese Maximaldosis sollte nicht überschritten werden.

Bei Patienten mit Morbus Darier kann eine Initialdosis von 10 mg geeignet sein. Die

Dosis sollte vorsichtig erhöht werden, da isomorphe Reaktionen auftreten können.

Die Erhaltungsdosis muss dem therapeutischen Ansprechen und der Verträglichkeit angepasst werden. Im Allgemeinen werden bei Psoriasis mit einer Tagesdosis von 30 mg Acitretin über weitere 6 bis 8 Wochen optimale therapeutische Wirkungen erzielt. Bei Verhornungsstörungen sollte die Erhaltungsdosis so niedrig wie möglich gehalten werden (eventuell unter 10 mg Acitretin pro Tag). Sie darf jedoch keinesfalls 30 mg Acitretin pro Tag übersteigen.

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 Patienten mit schwerer kongenitaler Ichthyosis und schwerem Morbus Darier kann eine Therapie über 3 Monate hinaus erforderlich sein. Es sollte die geringste wirksame Dosierung, die 50 mg/Tag nicht übersteigt, verabreicht werden.

Ältere Patienten

Die Dosierungsempfehlungen entsprechen denen für andere Erwachsene.

Kombinationsbehandlung

Bei Kombination von Acitretin mit anderen Behandlungsformen kann eventuell die Dosis von Acitretin entsprechend dem therapeutischen Ergebnis reduziert werden. Andere dermatologische Behandlungen, insbesondere mit Keratolytika, sind normalerweise vor der Verabreichung von Acitretin abzusetzen. Die Anwendung lokaler Kortikosteroide oder einer milden Pflegesalbe kann, falls indiziert, beibehalten werden. Zusätzliche lokale Behandlungen, einschließlich reiner Hautpflegemittel, während der Verabreichung von Acitretin müssen mit dem Arzt besprochen werden.

Art der Anwendung

Die Hartkapseln sollen 1-mal täglich unzerkaut während der Mahlzeit oder mit Milch eingenommen werden. Die vom Arzt berechnete Dosis von Acitretin ist unbedingt einzuhalten.

4.3 Gegenanzeigen

Acitretin, der Wirkstoff von Acicutan, ist teratogen.

Die Anwendung ist daher nicht nur während einer Schwangerschaft kontraindiziert, sondern auch für alle Frauen im gebärfähigen Alter (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6).

Acicutan darf stillenden Frauen nicht verabreicht werden.

Acitretin ist kontraindiziert bei Funktionsstörungen der Leber und der Niere (Leber- und Niereninsuffizienz), schwerer Hyperlipidämie, gleichzeitiger Verabreichung von Vitamin A oder anderen Retinoiden bzw. von Methotrexat. Da Acicutan und Tetracycline eine intrakranielle Druckerhöhung hervorrufen können, ist deren gleichzeitige Anwendung kontraindiziert.

Acicutan darf nicht eingesetzt werden bei Patienten mit Überempfindlichkeit gegen

den Wirkstoff Acitretin oder andere Retinoide bzw. einen der Hilfsstoffe.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Acicutan ist teratogen und somit für Frauen im gebärfähigen Alter kontraindiziert, es sei denn eine Schwangerschaft kann ausgeschlossen und ein zuverlässiger Empfängnischutz vor, während und zwei Jahre nach der Behandlung mit Acitretin kann gewährleistet werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.6).

Aus Sicherheitsgründen dürfen mit Acicutan behandelte Patienten während und bis zu 2 Jahre nach der Therapie kein Blut spenden.

Angeichts möglicher Wirkungen auf die Leberfunktion muss diese während der Behandlung regelmäßig kontrolliert werden. Die Leberfunktion sollte vor der Behandlung mit Acicutan kontrolliert werden und alle 1–2 Wochen in den ersten beiden Monaten nach Beginn der Therapie sowie in 3-monatigen Abständen während der Therapie. Bei Auftreten pathologischer Leberfunktionswerte sind die Kontrollen wöchentlich durchzuführen. Tritt keine Normalisierung oder gar eine Verschlechterung der Leberfunktion ein, so muss Acicutan abgesetzt werden. In solchen Fällen empfiehlt es sich, die Kontrollen der Leberfunktion mindestens 3 Monate lang weiterzuführen.

Eine Kontrolle der Cholesterinwerte und der Triglyzeridwerte im Serum (Nüchternwerte) ist angezeigt, insbesondere bei Hochrisikopatienten (Lipidstoffwechselstörungen, Diabetes mellitus, Übergewicht, Alkoholismus) und bei Langzeittherapien.

Bei Diabetikern können Retinoide die Glukosetoleranz verändern. Zu Beginn der Therapie sind deshalb vermehrte Blutzuckerkontrollen notwendig.

Vor und während einer Langzeitbehandlung sollten im Hinblick auf mögliche Knochenanomalien in regelmäßigen Zeitabständen (einmal jährlich) Röntgenkontrollen (z. B. Wirbelsäule, lange Röhrenknochen einschließlich Hand- und Fußgelenke) erfolgen (siehe Abschnitt 4.8). Im Falle einer Hyperostose muss das Absetzen der Therapie mit dem Patienten besprochen werden. Die Risiken müssen sorgfältig gegen den zu erwartenden therapeutischen Nutzen abgewogen werden.

Aufgrund gelegentlicher Berichte von Knochenveränderungen bei **Kindern**, einschließlich vorzeitiger Epiphysenschlüsse, Frakturen, Skeletthyperostosen und extraossärer Verkalkungen nach Langzeitbehandlung mit Etretnat, sind diese Effekte eventuell auch unter seinem wirksamen Metaboliten Acitretin zu erwarten. Daher wird die Behandlung von Kindern mit Acitretin nicht empfohlen, es sei denn der Arzt ist der Auffassung, dass der Nutzen die Risiken erheblich überwiegt und alle anderen alternativen Therapien fehlgeschlagen sind. Sollte in Ausnahmefällen eine Behandlung erforderlich sein, muss das Kind regelmäßig auf Anomalien in der Muskel- und Knochenentwicklung und im Wachstum überwacht werden. Symptome, die auf mögliche Knochenveränderungen hinweisen (eingeschränkte Mobilität, Kno-

chenschmerzen) müssen sorgfältig untersucht werden. Die Anwendung von Acitretin sollte abgesetzt werden, sobald es der medizinische Zustand zulässt.

Die Dosierung sollte sich nach dem Körpergewicht (KGW) richten. Die empfohlene Dosis zu Beginn der Therapie beträgt 0,5 mg Acitretin pro kg KGW. In einigen Fällen können für eine begrenzte Zeit höhere Dosen von bis zu 1 mg Acitretin pro kg KGW pro Tag erforderlich sein. Die Maximaldosis von 35 mg Acitretin pro Tag sollte nicht überschritten werden.

Die Formulierung als Kapseln mit einer Fixdosis von 10 bzw. 25 mg bietet eventuell nicht die erforderliche Flexibilität, um das für pädiatrische Patienten vorgesehene Dosierungsschema nach kg KGW abzudecken. In diesem Fall wird die Zubereitung einer geeigneten, aus dem Kapselinhalt von Acicutan gefertigten Darreichungsform (z. B. Pulver oder Kapseln) durch qualifiziertes pharmazeutisches Personal einer öffentlichen Apotheke oder einer Krankenhausapotheke vorgeschlagen.

Die durchschnittliche Erhaltungsdosis liegt bei 0,1 mg Acitretin pro kg KGW pro Tag. Die Erhaltungsdosis sollte so niedrig wie möglich gehalten werden und 0,2 mg Acitretin pro kg KGW pro Tag nicht überschreiten (die Einnahme der Kapseln an jedem zweiten Tag kann in Erwägung gezogen werden).

Die Wirkungen von UV-Licht werden durch die Behandlung mit Retinoiden verstärkt. Daher sollten Patienten eine intensive Sonnenbestrahlung und die nicht überwachte Anwendung von Höhensonnen meiden.

Im Zusammenhang mit einer Acitretin-Therapie wurde über vermindertes Nachtsehen berichtet. Patienten sollten auf diese mögliche Beeinträchtigung aufmerksam gemacht und darauf hingewiesen werden, vorsichtig zu sein, wenn sie nachts Maschinen bedienen oder Fahrzeuge lenken. Sehstörungen sollten sorgfältig überwacht werden (siehe Abschnitte 4.7 und 4.8).

Aufgrund einer erhöhten Trockenheit der Augen kann das Tragen von Kontaktlinsen unmöglich werden. Kontaktlinsenträger sollten von der Therapie ausgeschlossen werden oder sollten für die Dauer der Behandlung eine Brille tragen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Unter der systemischen Behandlung mit Retinoiden kann es zu einer intrakraniellen Druckerhöhung kommen. Da Tetracycline ebenfalls zu einer Erhöhung des Druckes führen können, dürfen Patienten nicht gleichzeitig mit Acicutan und einem Tetracyclin behandelt werden.

Über ein erhöhtes Hepatitisrisiko durch die Kombination von Etretnat und Methotrexat wurde berichtet. Daher sollte die gleichzeitige Anwendung von Methotrexat und Acitretin (Metabolit von Etretnat) vermieden werden.

Bei gleichzeitiger Behandlung mit Phenytoin muss berücksichtigt werden, dass Acicutan die Proteinbindung von Phenytoin teilweise

verringert. Im Gegensatz hierzu wurde ein Effekt dieser Art auf die Plasmabindung bei gleichzeitiger Gabe von Acicutan und Antikoagulanzen vom Cumarin-Typ nicht beobachtet.

Die empfängnisverhütende Wirkung niedriger dosierter Progesteron-Präparate („Minipille“) kann durch die Wechselwirkung mit Acitretin verringert werden. Daher dürfen diese Präparate während der Behandlung mit Acitretin nicht zur Empfängnisverhütung eingesetzt werden.

Untersuchungsergebnisse weisen darauf hin, dass bei gleichzeitigem Alkoholgenuß und der Einnahme von Acitretin Etretnat gebildet wird. Allerdings kann die Bildung von Etretnat auch ohne gleichzeitigen Alkoholgenuß nicht ausgeschlossen werden. Da die Eliminationshalbwertszeit von Etretnat 120 Tage beträgt, muss die Empfängnisverhütung bei Frauen im gebärfähigen Alter für die Dauer von 2 Jahren nach Ende der Behandlung fortgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.4.).

Die gleichzeitige Gabe von Vitamin A und anderen Retinoiden muss aufgrund des möglichen Auftretens einer Hypervitaminose A vermieden werden.

Wechselwirkungen von Acicutan mit anderen Präparaten (z. B. Digoxin, Cimetidin, orale Kontrazeptiva mit Östrogen-Progesteron-Kombination) wurden bisher nicht beobachtet.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Es ist bekannt, dass Retinoide beim Menschen schwere angeborene Anomalien hervorrufen können (Kopf-/Gesichtsbereich, zentrales Nervensystem, Herz-Kreislauf-System, Skelett und Thymusdrüse). In einem einzigen Fall wurden ähnliche Anomalien nach Anwendung von Acitretin während der Schwangerschaft berichtet. Wie Vitamin A und andere Retinoide kann Acitretin bei verschiedenen Tierspezies zu Missbildungen bei Jungtieren führen, selbst bei Verabreichung in einer humantherapeutischen Dosis. Da Acitretin in humantherapeutischen Dosen am Tier teratogen wirkt, ist Acicutan während einer Schwangerschaft absolut kontraindiziert und Frauen im gebärfähigen Alter sollten nicht mit Acicutan behandelt werden, wenn eine Schwangerschaft nicht ausgeschlossen werden kann (siehe Abschnitt 4.3).

Liegen jedoch bei einer Frau im gebärfähigen Alter schwere oder beeinträchtigende Symptome vor und bestehen keine anderen Behandlungsmöglichkeiten, kann der Arzt eine Behandlung mit Acicutan trotz des teratogenen Effektes in Erwägung ziehen. In diesem Fall müssen jedoch die folgenden Vorsichtsmaßnahmen streng beachtet werden, um sicherzustellen, dass eine Schwangerschaft vor, während und zwei Jahre nach der Behandlung sicher ausgeschlossen wird:

1. Vor Beginn der Behandlung mit Acicutan muss der behandelnde Arzt das mit dem Arzneimittel verbundene teratogene Risiko klar und detailliert erläutern sowie auf die Notwendigkeit einer zuverlässigen Empfängnisverhütung ohne Unter-

brechung und die möglichen Konsequenzen einer Schwangerschaft hinweisen, falls diese während der Behandlung mit Acicutan oder innerhalb von 2 Jahren nach deren Beendigung auftritt. Es ist von äußerster Wichtigkeit sicherzustellen, dass die Patientin in der Lage ist, das teratogene Risiko zu verstehen, die Maßnahmen zur Empfängnisverhütung zuverlässig durchzuführen und die Gefahren zu erkennen.

2. Vor Aufnahme der Behandlung mit Acicutan muss eine Schwangerschaft durch einen Schwangerschaftstest und, gegebenenfalls, durch eine gynäkologische Untersuchung ausgeschlossen werden. Der Schwangerschaftstest sollte von einem Arzt bzw. von einem geeigneten Labor durchgeführt werden.

Es wird empfohlen, die Behandlung mit Acicutan am zweiten oder dritten Tag der Menstruation zu beginnen.

3. Es ist unerlässlich, dass mit Acicutan behandelte Frauen im gebärfähigen Alter während der Behandlung sowie 2 Jahre nach Ende der Behandlung ohne Unterbrechung zuverlässige Maßnahmen zur Empfängnisverhütung ergreifen. Die Wirksamkeit der gewählten Verhütungsmaßnahme muss in jedem Einzelfall sorgfältig geprüft werden, insbesondere im ersten Zyklus der hormonellen Kontrazeption.

4. Niedrig dosierte Progesteron-Präparate (Minipille) sollten nicht zur Empfängnisverhütung eingesetzt werden, da die empfängnisverhütende Wirkung durch die Wechselwirkung mit Acitretin vermindert werden kann.

5. Um sicherzustellen, dass ein effektiver empfängnisverhütender Schutz besteht, muss der behandelnde Arzt alle 4 Wochen einen Schwangerschaftstest durchführen.

6. Bei einer erneuten Behandlung müssen jedes Mal die gleichen wirksamen und ununterbrochenen Maßnahmen zur Empfängnisverhütung ergriffen und mindestens 2 Jahre lang fortgeführt werden.

7. Sollte es während einer Behandlung mit Acicutan oder innerhalb von 2 Jahren nach Ende der Behandlung zu einer Schwangerschaft kommen, besteht das Risiko schwerer Missbildungen des Fetus.

8. Frauen im gebärfähigen Alter dürfen während der Behandlung mit Acicutan **keinen Alkohol trinken**, da es Hinweise darauf gibt, dass bei der Einnahme von Acicutan und gleichzeitigem Alkoholgenuß Etretnat gebildet werden kann. Der Mechanismus dieses Stoffwechselprozesses ist im Einzelnen noch nicht geklärt. Es können daher auch Wechselwirkungen mit anderen Präparaten eine Rolle spielen. Alkohol sollte bis 2 Monate nach Absetzen der Therapie mit Acicutan gemieden werden.

Frauen im gebärfähigen Alter dürfen kein Blut von mit Acitretin behandelten Patienten bekommen.

Acicutan ist lipophil und geht in die Muttermilch über. Patientinnen dürfen während der Behandlung mit Acicutan nicht stillen.

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

Acicutan hat einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Bei Anwendung von Acitretin wurde über vermindertes Nachtsehen berichtet. In seltenen Fällen besteht dieses auch nach Beendigung der Therapie fort. Die Patienten sollten auf diese mögliche Beeinträchtigung aufmerksam gemacht und darauf hingewiesen werden, vorsichtig zu sein, wenn sie nachts ein Fahrzeug lenken oder durch einen Tunnel fahren. Sehstörungen sollten sorgfältig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.8).

4.8 Nebenwirkungen

Die möglichen Nebenwirkungen von Acicutan treten von Patient zu Patient in unterschiedlicher Ausprägung auf. Die meisten Nebenwirkungen sind dosisabhängig und in der Regel bei einer Dosisreduktion bzw. nach Absetzen der Therapie reversibel.

Zu Beginn der Behandlung mit Acicutan kann es zu einer vorübergehenden Verschlimmerung der Psoriasis-Symptome kommen.

Am häufigsten betroffen sind die Haut und die Schleimhäute und es wird empfohlen, die Patienten vor Therapiebeginn darauf hinzuweisen.

Die berichteten Nebenwirkungen sind im Folgenden nach Systemorganklasse und Häufigkeit aufgelistet:

Folgende Häufigkeitsdefinitionen werden zu Grunde 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 Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar.)

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Sehr häufig: über 80 % der Patienten hatten: Hypervitaminose A wie z.B. trockene und möglicherweise entzündete Lippen (die Verwendung von Feuchtigkeitscremes bzw. Emollientien ab Therapiebeginn kann die Hauttrockenheit verbessern). 40–80 % der Patienten hatten: Austrocknen der Mund- und Nasen-Schleimhäute, Abschälung der Haut, vor allem an Handflächen und Fußsohlen, Rhinitis. 10–40 % der Patienten hatten: Nasenbluten, Schuppung und Verdünnung der gesunden Haut mit erhöhter Verletzlichkeit, Erythem, Juckreiz, Gefühl der „brennenden Haut“, Gefühl der „klebrigen Haut“, Dermatitis, Haarausfall, Nagelfalzentzündung, Nagelbrüchigkeit.

Häufig:

bis zu 10 % der Patienten hatten: Rhagadenbildung, Entzündung der Mundschleimhaut und des Zahnfleisches in Verbindung mit Geschmacksstörungen, Blasenbildung auf der Haut, Pigmentverschiebung der Haut und der Haare, Veränderung der Wachstumsgeschwindigkeit der Haare, Veränderung der Haarstruktur.

Eine ausgeprägte Dosisabhängigkeit wurde beobachtet insbesondere in Bezug auf

- Trockenheit der Haut und der Schleimhäute, insbesondere der Lippen und Nase
- erhöhte Empfindlichkeit der Haut und der Schleimhäute sowie
- Haarausfall.

Die Nebenwirkungen der Haut und der Schleimhäute treten schon kurz (einige Tage) nach Beginn der Behandlung auf. Mit Haarausfall ist erst einige Wochen nach Behandlungsbeginn zu rechnen.

Diese Nebenwirkungen sind nach einer Dosisänderung oder nach Absetzen der Therapie reversibel. Aufgrund des Haarwachstumszyklus wird es jedoch einige Monate dauern, bis neues Haar nachwächst.

Selten:

Erhöhte Lichtempfindlichkeit der Haut, wodurch es bereits nach kurzer Sonneneinwirkung zu Sonnenbränden kommen kann. In diesen Fällen muss ein geeignetes Sonnenschutzmittel verwendet werden.

Augenerkrankungen**Häufig:**

Konjunktivitis (10 bis 40 %), Sehstörungen, z.B. Xerophthalmie, Verschwommensehen, vermindertes Nachtsehen (siehe auch Abschnitte 4.4 und 4.7).

Das Tragen von Kontaktlinsen ist unter Umständen nicht mehr möglich. Aus diesem Grund sollten Patienten während der Behandlung mit Acicutan eine Brille tragen.

Selten:

Entzündung oder Geschwür an der Hornhaut.

Funktionsstörungen des Bewegungsapparates, des Bindegewebes und der Knochen

Gelegentlich: Myalgie, Arthralgie und Knochenschmerzen.

Nach Langzeitbehandlung (siehe Abschnitt 4.2) mit Acitretin können Knochenveränderungen auftreten (Hyperostosen, Knochenverdünnungen, Osteoporose, vorzeitige Epiphysenschlüsse) und Weichteilverkalkungen (extraossäre Verkalkungen). Siehe Abschnitt 4.4.

Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes**Selten:**

Gastrointestinale Beschwerden (z.B. Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen, Diarrhö, Dyspepsie).

Leber- und Gallenerkrankungen**Selten:**

Hepatitis und Gelbsucht.

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Während der Behandlung mit Acicutan wurde eine Zunahme von Vulvovaginitiden durch *Candida albicans* beobachtet.

Allgemeine Erkrankungen**Häufig:**

Durst- und Kältegefühl (10 bis 40 %).

Gelegentlich:

Periphere Ödeme, Hitzegefühl, Geschmacksstörungen, Kopfschmerzen.

Untersuchungen

Neben einem möglichen Anstieg der Leberfunktionswerte wurde während der Therapie mit Acicutan auch eine Erhöhung der Blutfettwerte beobachtet.

In den klinischen Studien kam es bei den Patienten zu folgenden Veränderungen der Laborwerte:

- Erhöhung der Serumwerte von Triglyceriden, Gesamtcholesterin, SGPT, Kreatinphosphokinase, SGOT, Gamma-GT, alkalischer Phosphatase, Bilirubin (direkt), Laktatdehydrogenase und Harnsäure.
- Abnahme des HDL-Cholesterins.

Gelegentlich wurde auch ein Anstieg von Kreatinin, BUN und Gesamtbilirubin beobachtet.

Erkrankungen des Nervensystems**Selten:**

Es kann zu einer intrakraniellen Druckerhöhung (Pseudotumor cerebri) kommen, die einhergeht mit starken Kopfschmerzen, Schwindel, Übelkeit, Erbrechen, Benommenheit bzw. Sehstörungen. Diese ist nach Absetzen der Behandlung reversibel. Beim Auftreten dieser Symptome ist unverzüglich der behandelnde Arzt zu konsultieren.

Derzeit können noch nicht alle Folgen einer Langzeitbehandlung mit Acicutan abgeschätzt werden.

4.9 Überdosierung

Eine Überdosierung von Acicutan führt zu Symptomen einer akuten Hypervitaminose A mit Kopfschmerzen, Übelkeit und/oder Erbrechen, Schläfrigkeit, Reizbarkeit und Juckreiz.

Im Fall einer akuten Überdosierung muss Acicutan abgesetzt werden. Weitere spezielle Maßnahmen sind aufgrund der geringen akuten Toxizität des Präparates nicht erforderlich.

5. Pharmakologische Eigenschaften**5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antipsoriatika, Retinoide zur Behandlung der Psoriasis.

ATC-Code: D05BB02

Retinol (Vitamin A) ist unverzichtbar für das normale Wachstum und die Differenzierung von Epithelzellen, wenngleich diese Wirkweise bis jetzt noch nicht nachgewiesen wurde. Sowohl Retinol als auch Retinsäure

können hyperkeratotische Veränderungen der Haut bzw. Metaplasien günstig beeinflussen. Allerdings sind diese Effekte nur mit Dosen erreichbar, die mit einer ausgeprägten lokalen bzw. systemischen Toxizität einhergehen.

Acitretin, der Wirkstoff von Acicutan, ist ein synthetisches, aromatisches Analogon der Retinsäure und der Hauptmetabolit von Etretnat, das über eine Reihe von Jahren erfolgreich zur Behandlung von Psoriasis und anderen Verhornungsstörungen eingesetzt wurde.

In klinischen Studien wurde nachgewiesen, dass Acitretin bei Psoriasis und Verhornungsstörungen zu einer Normalisierung der Proliferations-, Differenzierungs- und Verhornungsvorgänge der Epidermiszelle führt, und zwar in Dosen, deren Nebenwirkungen im Allgemeinen gut beherrschbar sind. Die Wirkung von Acicutan ist rein symptomatisch: Ihr Mechanismus ist bisher weitgehend ungeklärt.

Im Falle von Verhornungsstörungen liegen Erfahrungen über einen Zeitraum von bis zu 2 Jahren vor.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Acitretin erreicht 1–4 Stunden nach Einnahme maximale Plasmakonzentrationen. Die Bioverfügbarkeit von oral verabreichtem Acitretin wird durch die Nahrungsaufnahme gesteigert. Die Bioverfügbarkeit einer Einzeldosis beträgt etwa 60 %, kann jedoch von Patient zu Patient erheblich schwanken (36–95 %).

Verteilung

Acitretin ist stark lipophil und dringt leicht ins Körpergewebe ein. Die Proteinbindung von Acitretin liegt bei über 99 %. Im Tierversuch passierte Acitretin die Plazentaschranke in Mengen, die zu fetalen Missbildungen führen können. Aufgrund seiner lipophilen Natur kann davon ausgegangen werden, dass Acitretin in beträchtlichen Mengen in die Muttermilch übergeht.

Metabolismus

Acitretin wird durch Isomerisierung in sein 13-cis-Isomer (cis-Acitretin), durch Glukuronidierung und durch Spaltung der Seitenkette metabolisiert.

Elimination

Studien mit wiederholter Applikation bei Patienten im Alter von 21 bis 70 Jahren ergaben eine Eliminationshalbwertszeit von etwa 50 Stunden für Acitretin und von 60 Stunden für seinen Hauptmetaboliten im Plasma, das cis-Acitretin, das ebenfalls teratogen wirkt. Aufgrund der längsten bei diesen Patienten beobachteten Halbwertszeit für Acitretin (96 Stunden) und cis-Acitretin (123 Stunden) kann, unter der Annahme einer linearen Kinetik, davon ausgegangen werden, dass über 99 % der Substanz innerhalb von 36 Tagen nach Beendigung einer Langzeittherapie ausgeschieden werden. Darüber hinaus sanken die Plasmakonzentrationen von Acitretin und cis-Acitretin innerhalb von 36 Tagen nach Ende der Therapie unter die Nachweisgrenze der Bestimmungsmethode (< 6 ng/ml). Acitretin wird vollständig in Form seiner Metaboliten

ausgeschieden und zwar zu etwa gleichen Teilen über die Niere und die Galle.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die in herkömmlichen Studien zur Toxizität bei wiederholter Applikation, Genotoxizität und zur Kanzerogenität erhobenen präklinischen Daten weisen auf keine speziellen Risiken für den Menschen hin.

Im Tierversuch mit humantherapeutischen Dosen erwies sich die Substanz als embryotoxisch und teratogen. Bei der Maus traten teratogene Wirkungen am Skelett (Schädel, harter Gaumen, Röhrenknochen) sowie an verschiedenen Organen (Gehirn, Nieren, Augen) auf. Am Kaninchen führte Acitretin zu embryotoxischen Wirkungen und einem Anstieg der Häufigkeit von Missbildungen an Gehirn und Gaumen. Die perinatale Mortalität stieg auf 80 % an und ging einher mit verschiedenen Missbildungen am Gaumen und an den Extremitäten sowie mit Störungen der Ossifikation. Bei Ratten trat ein ausgeprägter teratogener Effekt nur bei hohen Dosen auf, der sich in Gaumenspalten und Missbildungen an Humerus, Elle und Speiche zeigte.

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Acicutan 10 mg

Kapselinhalt
Maltodextrin
Natriumascorbat
Mikrokristalline Cellulose

Kapselhülle

Gelatine
Natriumlaurylsulfat
Titandioxid (E171)
Eisenoxid schwarz (E172)
Eisenoxid rot (E172)
Schellack
Propylenglykol

Acicutan 25 mg:

Kapselinhalt
Maltodextrin
Natriumascorbat
Mikrokristalline Cellulose

Kapselhülle

Gelatine
Natriumlaurylsulfat
Titandioxid (E171)
Eisenoxid gelb (E172)
Eisenoxid schwarz (E172)
Eisenoxid rot (E172)
Schellack
Propylenglykol

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

30 Monate

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/PVDC/Aluminium-Blisterpackungen

Packungsgrößen

30, 50 und 100 Hartkapseln

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen. Das Arzneimittel darf nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall entsorgt werden.

7. Inhaber der Zulassung

Dermapharm AG
Lil-Dagover-Ring 7
82031 Grünwald
Tel.: 089/64186-0
Fax: 089/64186-130

8. Zulassungsnummer(n)

Acicutan 10 mg: 81208.00.00
Acicutan 25 mg: 81209.00.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

14.11.2011

10. Stand der Information

12/2012

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt