

## ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Keracutan 10 mg Kapseln

Keracutan 25 mg Kapseln

### 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Kapsel Keracutan 10 mg enthält als Wirkstoff 10 mg Acitretin.

Eine Kapsel Keracutan 25 mg enthält als Wirkstoff 25 mg Acitretin.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: eine Kapsel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg).

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 ist, insbesondere bei Schleimhautbefall, erst nach Versagen einer Lokaltherapie durchzuführen.
- 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 Abbauraten 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 hat basierend auf der klinischen Wirksamkeit und Verträglichkeit zu erfolgen. In der Regel führt die Fortsetzung der Therapie für weitere 6 - 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 soll. Die Dosis kann unter 20 mg täglich betragen und darf 50 mg pro Tag nicht überschreiten.

#### Kinder:

In Anbetracht der schweren potenziellen Nebenwirkungen des Arzneimittels bei Langzeittherapie hat eine sorgfältige Risiko-Nutzen-Abwägung zu erfolgen. Acitretin ist erst dann einzusetzen, 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 soll 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 streng kontraindiziert bei

- schwangeren Frauen
- Frauen im gebärfähigen Alter, es sei denn, es werden alle Bedingungen des Schwangerschaftsverhütungsprogramms eingehalten (siehe Abschnitt 4.4)

*Acitretin ist außerdem kontraindiziert bei*

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, gegen andere Retinoide oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Stillen
- Schwerer Leberfunktionsstörung
- Schwerer Nierenfunktionsstörung
- Chronisch erhöhten Blutlipidwerten

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 Etretnat 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).

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).

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

##### **Teratogene Effekte**

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

##### **Keracutan ist streng kontraindiziert bei:**

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

##### ***Schwangerschaftsverhütungsprogramm***

Dieses Arzneimittel ist TERATOGEN.

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

- Die Anwendung von Keracutan ist indiziert (siehe Abschnitt 4.1):
  - 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 ist, insbesondere bei Schleimhautbefall, erst nach Versagen einer Lokalthherapie durchzuführen.
  - Pityriasis rubra pilaris
- 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 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 üblichen Praxis) sollte unter Berücksichtigung der sexuellen Aktivität der Patientin, ihrer Menstruationsanamnese (Menstruationsanomalien, Ausbleiben von Perioden oder Amenorrhö) und der Methode zur Empfängnisverhütung beurteilt werden. Sofern indiziert, muss der Kontrollschwangerschaftstest am Verschreibungstermin oder innerhalb der letzten 3 Tage vor dem Besuch beim verschreibenden Arzt erfolgen.

#### Am Behandlungsende

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

#### **Verschreibungs- und Abgabeeinschränkungen**

Für Frauen im gebärfähigen Alter müssen Verordnungen von Keracutan 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 Keracutan am selben Tag erfolgen.

Diese monatlichen Kontrollen sollen sicherstellen, dass regelmäßige Schwangerschaftstests durchgeführt werden und dass die Patientin nicht schwanger ist, bevor sie den nächsten Behandlungszyklus erhält.

#### **Männliche Patienten**

Die verfügbaren Daten deuten darauf hin, dass die Exposition der Mutter durch die Samenflüssigkeit des mit Keracutan behandelten Partners nicht ausreicht, um mit teratogenen Effekten von Keracutan 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 Schulungsmaterialien 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.

#### Alkoholkonsum

Es wurde klinisch nachgewiesen, dass sich bei gleichzeitiger Einnahme von Acitretin und Alkohol Etretnat bilden kann. Etretnat 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 Arzneimitteln). Maßnahmen zur Schwangerschaftsverhütung und Schwangerschaftstests müssen 3 Jahre lang nach Ende der Behandlung mit Acitretin erfolgen.

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

#### Leberfunktion

Die Leberfunktion ist 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 zu überprüfen. 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).

#### Fettstoffwechsel

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. Wenn eine Hypertriglyceridämie nicht kontrollierbar ist oder wenn Symptome einer Pankreatitis auftreten, muss die Behandlung mit Acitretin abgebrochen werden. Die Kontrolle von Serumcholesterin und Serumtriglyceriden (Nüchternwerte) ist, insbesondere bei Risikopatienten (Diabetes mellitus, Lipidstoffwechselstörungen, Übergewicht, Alkoholismus) und bei Langzeittherapien, angezeigt.

#### Psychiatrische Störungen

Bei mit systemischen Retinoiden (einschließlich Acitretin) behandelten Patienten wurde über Depressionen, Verstärkung von Depressionen, Angst, Stimmungsschwankungen und psychotische Störungen 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.

#### 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.

#### Beeinträchtigung des Sehvermögens

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 sind sorgfältig zu überwachen (siehe Abschnitt 4.8).

Durch erhöhte Trockenheit der Hornhaut besteht eine schlechtere Verträglichkeit von Kontaktlinsen.

#### Benigne intrakranielle Hypertension

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).

#### UV-Strahlung

Da die Wirkung von UV-Strahlung durch eine Retinoidtherapie verstärkt wird, sollen 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, haben in Hinblick auf mögliche auftretende Ossifikationsanomalien regelmäßige Untersuchungen in Form von Röntgenkontrollen zu 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 Etreinat 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 Knochenszintigraphie, 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.

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Kapsel, d.h. es ist nahezu „natriumfrei“.

#### 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).

Über ein erhöhtes Hepatitisrisiko durch die Kombination von *Methotrexat* mit Etreinat wurde berichtet. Deshalb ist die Kombination von Methotrexat mit Acitretin ebenfalls kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Die gleichzeitige Gabe von Acitretin und *Vitamin A und anderen Retinoiden* ist aufgrund des Risikos einer Hypervitaminose A kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

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 Etreinat, 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 Etreinat (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 Antikoagulanzen 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 schwangeren Frauen und bei Frauen im gebärfähigen Alter streng kontraindiziert, es sei denn, es werden alle Bedingungen des Schwangerschaftsverhütungsprogramms eingehalten (siehe Abschnitt 4.4). Wenn Acitretin vor oder während einer Schwangerschaft eingenommen wird, besteht ein außerordentlich hohes Risiko, dass schwere und lebensbedrohliche Fehlbildungen beim ungeborenen Kind entstehen.**

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.

Schwangerschaft

Acitretin ist bei schwangeren Frauen streng kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

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:  $\geq 1/10$
- Häufig:  $\geq 1/100$  und  $< 1/10$
- Gelegentlich:  $\geq 1/1.000$  und  $< 1/100$
- Selten:  $\geq 1/10.000$  und  $< 1/1.000$
- Sehr selten:  $< 1/10.000$
- Nicht bekannt: Häufigkeit aufgrund der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b> Häufigkeit nicht bekannt	Vulvovaginitis, verursacht durch <i>Candida albicans</i>
<b>Erkrankungen des Immunsystems</b> Häufigkeit nicht bekannt	Typ-I-Überempfindlichkeitsreaktionen
<b>Psychiatrische Erkrankungen</b> Selten	Depressionen, Verstärkung von Depressionen, Angst
Häufigkeit nicht bekannt	Stimmungsschwankungen, psychotische Störung
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b> Häufig	Kopfschmerzen
Gelegentlich	Benommenheit
Selten	Periphere Neuropathie
Sehr selten	

	Benigne intrakranielle Druckerhöhung (siehe Abschnitt 4.4)
<b>Augenerkrankungen</b> 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
<b>Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths</b> Häufigkeit nicht bekannt	Hörstörungen, Tinnitus
<b>Gefäßerkrankungen</b> Häufigkeit nicht bekannt	Hitzewallungen, Kapillarleck-Syndrom/Retinsäure (ATRA)-Syndrom
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b> Sehr häufig	Trockenheit und Entzündungen der Schleimhäute (z. B. Epistaxis und Rhinitis)
Häufigkeit nicht bekannt	Dysphonie
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b> Sehr häufig	Mundtrockenheit, Durst
Häufig	Stomatitis, gastrointestinale Störungen (z. B. Bauchschmerzen, Durchfall, Übelkeit, Erbrechen)
Gelegentlich	Gingivitis
Häufigkeit nicht bekannt	Dysgeusie, Rektalblutungen
<b>Leber- und Gallenerkrankungen</b> Gelegentlich	Hepatitis
Sehr selten	Gelbsucht
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b> 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
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen</b> 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).
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b> Häufig	Periphere Ödeme
<b>Untersuchungen</b> 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 wurde über Knochenveränderungen wie z. B. vorzeitige Epiphysenschlüsse, skelettale Hyperostosen und extraossäre Verkalkungen bei Kindern nach Langzeittherapien mit Etreinat 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: Antipsoriatika zur systemischen Anwendung, Retinoide zur 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 - 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 überschreitet 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 Etreinat gebildet werden kann. Da Etreinat 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**

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

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

Pelpharma Handels GmbH  
Wohndorfweg 36

A-3001 Tübing

**8. ZULASSUNGSNUMMERN**

Keracutan 10 mg Kapseln: 1-31432

Keracutan 25 mg Kapseln: 1-31433

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

Datum der Erteilung der Zulassung: Keracutan 10 mg Kapseln: 20.08.2012

Keracutan 25 mg Kapseln: 20.08.2012

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: Keracutan 10 mg Kapseln: 25.06.2018

Keracutan 25 mg Kapseln: 25.06.2018

**10. STAND DER INFORMATION**

08/2024

**REZEPTPFLICHT / APOTHEKENPFLICHT**

Rezept-und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.