

Neotigason 10/Neotigason 25

09.2002

Stand:

1. Bezeichnung der Arzneimittel

Neotigason 10
Neotigason 25

Wirkstoff: Acitretin

2. Verschreibungsstatus/Apothekenpflicht

Verschreibungspflichtig

3. Zusammensetzung der Arzneimittel**3.1 Stoff- oder Indikationsgruppe**

Retinoid

3.2 Arzneilich wirksame Bestandteile

1 Hartkapsel Neotigason 10 enthält 10 mg Acitretin.

1 Hartkapsel Neotigason 25 enthält 25 mg Acitretin.

Strukturformel siehe Anlage

3.3 Sonstige Bestandteile

Neotigason 10:

Mikrokristalline Cellulose; Gelatine; Maltodextrin; Natriumascorbat; Eisenoxidhydrat E 172; Eisen (III)-oxid (E 172); Eisen(II, III)-oxid (E 172); Titandioxid E 171.

Neotigason 25:

Gelatine, Maltodextrin, Natriumascorbat, Mikrokristalline Cellulose, Eisenoxid (E172), Titandioxid (E171).

4. Anwendungsgebiete

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

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

Neotigason sollte nur von Ärzten, vorzugsweise von Dermatologen, verschrieben werden, die Erfahrung in der Behandlung mit systemischen Retinoiden haben und die das teratogene Risiko durch Neotigason richtig einschätzen.

5. Gegenanzeigen

Text im Kästchen siehe Anlage

Neotigason darf stillenden Frauen nicht verabreicht werden.
Ebenfalls nicht angezeigt ist Neotigason bei Funktionsstörungen von Leber und Niere (Leber- und Niereninsuffizienz), manifestem Diabetes, krank-

hafter Fettsucht, gleichzeitiger Einnahme von Vitamin A oder anderen Retinoiden und bei gleichzeitiger Therapie mit Methotrexat. Da Neotigason und Tetracycline eine Erhöhung des Hirndruckes verursachen können, dürfen sie nicht gleichzeitig verabreicht werden.

Neotigason darf nicht angewendet werden bei Patienten mit bekannter Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff Acitretin, gegen andere Bestandteile der Präparate oder gegen andere Retinoide.

Patienten, die Kontaktlinsen tragen, sollten neben der Behandlung ausgeschlossen werden oder über den gesamten Behandlungszeitraum eine Brille tragen.

Eine Therapie mit Neotigason soll bei vorbestehender Fettstoffwechselstörung nur dann weitergeführt werden, wenn bei den Kontrolluntersuchungen der Blutfettwerte (Triglyceride, Gesamtcholesterin, Lipoproteinstoffe) keine Verschlechterung der Stoffwechselsituation erkennbar ist.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen:

Text im Kasten siehe Anlage

Frauen im gebärfähigen Alter dürfen kein Blut von Patienten erhalten, die mit Acitretin behandelt werden. Patienten, die Neotigason einnehmen,

Neotigason 10/Neotigason 25

09.2002

Stand:

sollen aus Sicherheitsgründen während der Behandlung und bis zu 1 Jahr nach deren Beendigung kein Blut spenden.

Bei Patienten mit besonderen Risiken einer Fettstoffwechselstörung, z. B. Alkoholmissbrauch mit Fettleber, starkem Rauchen, vorbestehender oder familiärer Fettstoffwechselstörung, sollte eine Behandlung mit Neotigason nur durchgeführt werden, wenn unter der Therapie keine Verschlechterung der Stoffwechsellage eintritt. Um eine Veränderung der erwähnten Werte zu erfassen, sind vor der Behandlung sowie — bei unauffälligem Ausgangsbefund — 1 Monat nach Behandlungsbeginn und weiterhin alle 3 Monate folgende Laborwerte zu bestimmen: SGOT, SGPT, alkalische Phosphatase, Triglyceride und Gesamtcholesterin. Bei pathologischer Erhöhung der Blutfettwerte ist außerdem eine Differenzierung anhand des Lipoproteinstromas durchzuführen. Bei festgestellten Erhöhungen obiger Laborwerte ist nach 14 Tagen eine Kontrolluntersuchung vorzunehmen; sofern sich hierbei ein weiterer Anstieg der Werte zeigt, ist die Dosis von Neotigason bis zur unteren Grenze der therapeutischen Wirksamkeit zu reduzieren. Bei Fortbestand pathologischer Laborwerte ist das Präparat abzusetzen, da ein daraus resultierendes atherogenes Risiko nicht ausgeschlossen werden kann bzw. einige Fälle von Leberentzündung beschrieben wurden, die wahrscheinlich durch die Einnahme des Präparates verursacht worden sind.

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

Langzeitbehandlung (siehe Abschnitt 11. "Art und Dauer der Anwendung"):

Die folgenden Vorsichtsmaßnahmen müssen beachtet werden:

Die **Blutfettwerte** sollten in regelmäßigen Abständen von höchstens 3 Monaten kontrolliert werden.

Röntgenkontrollen der Wirbelsäule und der langen Röhrenknochen, einschließlich der Hand- und Fußgelenke, sollten zu Beginn der Behandlung und in jährlichen Abständen vorgenommen werden. Eventuelle Symptome, die auf mögliche Knochenveränderungen hindeuten (eingeschränkte Beweglichkeit, Knochenschmerzen), sollten sorgfältig eruiert werden.

Bei **Kindern** müssen Wachstumsparameter und Knochenentwicklung sorgfältig überwacht werden. Im Hinblick auf mögliche schwere Nebenwirkungen bei der Langzeittherapie ist das Risiko sorgfältig gegen den therapeutischen Nutzen abzuwägen.

6. Nebenwirkungen

Die unter der Therapie mit Neotigason zu erwartenden Nebenwirkungen treten von Patient zu Patient in unterschiedlichem Ausmaß auf. Sie sind weitgehend dosisabhängig und bilden sich in der Regel nach Verringerung der Dosis oder nach Absetzen des Präparates zurück.

Zu Beginn der Behandlung mit Neotigason kann es zu einer vorübergehenden Verschlechterung der Psoriasis-Symptome kommen.

Folgende Tabelle zeigt die Häufigkeit der

Nebenwirkungen der Haut, Hautanhangsgebilde bzw. Schleimhäute während der Behandlung mit Neotigason:

	Häufigkeit in %
– Hypervitaminose A wie z.B. Lippentrockenheit und evtl. Lippenentzündung (die durch Auftragen einer Dexpanthenol-haltigen Salbe gemildert werden kann)	über 80

Tabelle siehe Anlage

Tabelle 1: Nebenwirkungen von Neotigason auf die Haut, Hautanhangsgebilde bzw. Schleimhäute.

Eine ausgeprägte Dosisabhängigkeit wurde vor allem festgestellt hinsichtlich

- der Trockenheit von Haut und Schleimhäuten, besonders an Lippen und Nase,
- der erhöhten Verletzlichkeit von Haut und Schleimhäuten sowie
- des Haarausfalles.

Während die Nebenwirkungen an Haut und Schleimhäuten relativ rasch (einige Tage) nach Therapiebeginn auftreten, ist mit dem Einsetzen des Haarausfalles erst nach mehreren Wochen zu rechnen. Auch dieser bildet sich nach Reduktion der Dosis oder Absetzen des Präparates vollständig zurück, jedoch erfolgt das Neuwachstum der Haare aufgrund des phasenhaften Ablaufes des Haarzyklus erst nach einigen Monaten.

In seltenen Fällen kann die Lichtempfindlichkeit der Haut erhöht werden, wodurch bereits nach kurzzeitiger Sonnenexposition ein Sonnenbrand auftreten kann. In diesen Fällen ist für einen ausreichenden Sonnenschutz Sorge zu tragen.

Weitere Nebenwirkungen, die während der Therapie mit Neotigason beobachtet wurden:

Augen

Häufig:

Entzündungen der Bindehaut des Auges (10 bis 40 %), Sehstörungen wie z. B. Xerophthalmie, Schleiersehen, reversible Störungen des Dunkelsehens (siehe auch Abschnitt 8. "Warnhinweise"). Aus diesem Grund sollten Patienten während der Behandlung mit Neotigason keine Kontaktlinsen, sondern über den gesamten Behandlungszeitraum eine Brille tragen.

Selten:

Entzündungen oder Geschwüre der Hornhaut des Auges.

Bewegungsapparat

Gelegentlich:

Muskel-, Gelenk- und Knochenschmerzen.

Magen-Darm-Trakt/Leber

Selten:

Gastrointestinale Beschwerden (z.B. Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen, Durchfall, Dyspepsie), Hepatitis und Ikterus.

Urogenitaltrakt

Während der Behandlung mit Neotigason wurde das vermehrte Auftreten von Vulvo-vaginitiden aufgrund von *Candida albicans* beobachtet.

Körper allgemein

Häufig:

Durst und Frieren (10 bis 40 %).

Gelegentlich:

Periphere Ödeme, Hitzegefühl, verändertes Geschmackempfinden, Kopfschmerzen.

Laborparameter

Neben einer möglichen Erhöhung der Leberfunktionswerte wurde unter Gabe von Neotigason auch ein Anstieg der Blutfettwerte beobachtet.

Bei Patienten in klinischen Prüfungen traten häufig die folgenden Änderungen von Laborwerten auf:

- Erhöhung von Triglyceriden, Gesamtcholesterin, SGPT, Kreatinphosphokinase, SGOT, γ -GT, alkalischer Phosphatase, direktem Bilirubin, Lactatdehydrogenase und Harnsäure
- Erniedrigung von HDL-Cholesterin.

Gelegentlich wurde eine Erhöhung von Kreatinin, BUN und Gesamtbilirubin beobachtet.

In seltenen Fällen kann es ferner zu einer Erhöhung des Schädelinnendruckes (Pseudotumor cerebri) kommen, die mit starken Kopfschmerzen, Benommenheit, Übelkeit, Erbrechen, Schwindel oder Sehstörungen einhergehen kann, sich jedoch nach Absetzen des Präparates zurückbildet. Daher sollte beim Auftreten dieser Erscheinungen der behandelnde Arzt unverzüglich zu Rate gezogen werden.

Die folgenden, in Einzelfällen unter der Therapie mit Etretinat (Tigason) beschriebenen Nebenwirkungen können wegen der nahen Verwandtschaft der Wirkstoffe theoretisch auch unter Neotigason auftreten:

Anämie, Leukopenie, Thrombopenie, Diabetes mellitus bzw. Verschlechterung eines vorbestehenden Diabetes, Gynäkomastie, Vaskulitis, Unverträglichkeit von Kontaktlinsen durch erhöhte

Neotigason 10/Neotigason 25

09.2002

Stand:

Verletzlichkeit der Hornhaut (siehe Abschnitt 5. „Gegenanzeigen“), Hornhauttrübungen, vermehrte Sehschärfe, vermehrte Blendempfindlichkeit sowie vorübergehende Hörstörungen, wahrscheinlich bedingt durch eine Minderbelüftung der Eustachischen Röhre. Blutungen aus dem Darm sowie Magen-/Darmgeschwüre können vereinzelt auftreten. Der Austrocknungseffekt auf die Schleimhäute kann sich auch in unspezifischen Urethritiden und Vulvitiden äußern. An der Haut kann es zu Geschwüren (Furunkel und Granulome) kommen sowie zu Exanthen, Ekzemen, Urtikaria, Purpura und Onycholyse. Einzelfälle epidermaler Nekrolyse (Lyell-Syndrom) wurden berichtet. Nach langjähriger Therapie mit Etreinat (Tigason) traten in einem Fall spinale Hyperostosen und Verkalkungen spinaler Bänder auf, die zu einer Kompression des Rückenmarks führten.

Nach **Langzeitbehandlung** (siehe Abschnitt 11. „Art und Dauer der Anwendung“) mit Acitretin können Knochenveränderungen (Hyperostosen, Knochenverdünnungen, Osteoporose, vorzeitige Epiphysenschlüsse) und Weichteilverkalkungen (extraossäre Verkalkungen) auftreten. Deshalb sollten bei Langzeitbehandlung periodisch Röntgenbilder der Wirbelsäule und der langen Röhrenknochen, einschließlich der Hand- und Fußgelenke, veranlasst werden. Bei Kindern muss das Knochenwachstum sorgfältig überwacht werden (siehe Abschnitt 5. „Gegenanzeigen“). Eventuelle Symptome, die auf mögliche Knochenveränderungen hindeuten (eingeschränkte Beweglichkeit, Knochenschmerzen), sollten sorgfältig eruiert werden.

Zu Beginn der Behandlung können die Krankheitserscheinungen vorübergehend verstärkt auftreten.

Patienten, die Neotigason einnehmen, sollten aus Sicherheitsgründen während der Behandlung und bis zu 1 Jahr nach deren Beendigung kein Blut spenden.

Patienten, die früher mit Tigason behandelt wurden, sollten bis zu 2 Jahren nach der letzten Dosis von Tigason kein Blut spenden.

Zur Zeit können noch nicht alle Folgen einer lebenslangen Behandlung mit Neotigason abgeschätzt werden.

7. Wechselwirkungen mit anderen Mitteln

Bei gleichzeitiger Behandlung mit Phenytoin und Neotigason muss berücksichtigt werden, dass Phenytoin durch Acitretin zum Teil aus seiner Eiweißbindung verdrängt wird. Ein derartiger Einfluss auf die Eiweißbindung bei gleichzeitiger Gabe von Neotigason und Antikoagulanzen vom Cumarintyp wurde dagegen nicht festgestellt.

Eine kombinierte Behandlung mit Vitamin A oder anderen oralen Retinoiden (z. B. Tretinoin, Iso-tretinoin) muss vermieden werden, da es sonst wegen der Ähnlichkeit des Wirkungsmechanismus zu Erscheinungen vergleichbar einer Vitamin-A-Überdosierung (Hypervitaminose A) kommen könnte.

Tetracycline können ebenfalls eine Erhöhung des Schädelinnendruckes verursachen. Bei Kombination von Neotigason mit Tetracyclinen kann eine gegenseitige Verstärkung dieser Nebenwirkung erwartet werden (siehe Abschnitt 5. „Gegenanzeigen“).

Bei der gemeinsamen Anwendung von Methotrexat und Etreinat (Tigason) wurde ein erhöhtes Hepatitis-Risiko beobachtet. Daher darf auch Neotigason nicht in Kombination mit Methotrexat eingenommen werden (siehe Abschnitt 5. „Gegenanzeigen“).

Untersuchungsergebnisse weisen darauf hin, dass nach Einnahme alkoholischer Getränke Etreinat aus Acitretin entsteht. Es kann jedoch nicht ausgeschlossen werden, dass auch ohne gleichzeitige Einnahme alkoholischer Getränke Etreinat gebildet wird. Aufgrund der möglichen Bildung von Etreinat müssen Frauen im gebärfähigen Alter auch im Zeitraum von 2 Jahren nach dem Ende der Therapie wirksame Empfängnisverhütende Maßnahmen durchführen.

Die empfängnisverhütende Wirkung von niedrig dosierten Progesteron-Präparaten kann durch Wechselwirkung mit Acetretin verringert werden. Niedrig dosierte Progesteron-Präparate (sogenannte Minipillen) sollten daher nicht zur Empfängnisverhütung eingesetzt werden.

Weitere Wechselwirkungen zwischen Acitretin und anderen Substanzen bzw. Präparaten, z. B. Cimetidin, Digoxin, oralen Kontrazeptiva mit Östrogen/Gestagen-Kombinationen, sind nicht bekannt.

8. Warnhinweise

Nicht für Frauen im gebärfähigen Alter!

Neotigason erwies sich im Tierversuch als stark teratogen und sollte daher nur von Ärzten, vorzugsweise von Dermatologen, verschrieben werden, die Erfahrung in der Behandlung mit systemischen Retinoiden haben und die das teratogene Risiko durch Neotigason richtig einschätzen.

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 6. „Nebenwirkungen“).

Niedrig dosierte Progesteron-Präparate stellen während einer Behandlung mit Neotigason keine adäquate Empfängnisverhütung dar.

9. Wichtigste Inkompatibilitäten

Inkompatibilitäten sind bisher nicht bekannt.

10. Dosierung mit Einzel- und Tagesgaben

Die Dosierung richtet sich nach dem Erscheinungsbild der Erkrankung und der Verträglichkeit des Präparates. Sie muss vom behandelnden Arzt für jeden Patienten individuell bestimmt werden. Die nachfolgenden Angaben können als Orientierung gelten.

Erwachsene:

Als anfängliche Tagesdosis werden 30 mg Acitretin (d.h. 3 Hartkapseln Neotigason 10) während 2 bis 4 Wochen empfohlen. Nach dieser Anfangsphase kann es 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.

Die Erhaltungsdosis ist dem therapeutischen Ergebnis und der Verträglichkeit anzupassen.

Im Allgemeinen ermöglicht eine Tagesdosis von 30 mg Acitretin für weitere 6 bis 8 Wochen, bei der Psoriasis ein optimales Therapieergebnis zu erreichen. Bei Verhornungsstörungen sollte die Erhaltungsdosis so niedrig wie möglich gehalten werden (evtl. weniger als 10 mg Acitretin pro Tag). Sie sollte auf keinen Fall 30 mg Acitretin pro Tag überschreiten.

Kinder:

Im Hinblick auf mögliche schwere Nebenwirkungen bei der Langzeittherapie ist das Risiko sorgfältig gegen den therapeutischen Nutzen abzuwägen. Die Dosierung sollte nach Körpergewicht (KG) erfolgen.

Als Anfangsdosis werden 0,5 mg Acitretin pro kg KG pro Tag empfohlen. 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 durchschnittliche Erhaltungsdosis liegt bei 0,1 mg Acitretin pro kg KG pro Tag. Die Erhaltungsdosis sollte so niedrig wie möglich gehalten werden, im Allgemeinen sollten 0,2 mg Acitretin pro kg KG pro Tag nicht überschritten werden (eine Verabreichung an jedem 2. Tag kann in Betracht gezogen werden).

11. Art und Dauer der Anwendung

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 abgesprochen 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.

12. Notfallmaßnahmen, Symptome und Gegenmittel

Bei akuter Überdosierung muss Neotigason unverzüglich abgesetzt werden. Weitere spezielle Maßnahmen erübrigen sich wegen der geringen akuten Toxizität des Präparates.

Im Falle einer Überdosierung von Neotigason ist in erhöhtem Maße mit den unter Abschnitt 6 aufgeführten Nebenwirkungen zu rechnen. Sie sind jedoch in der Regel reversibel und bilden sich nach Dosisreduktion bzw. Absetzen des Präparates zurück.

13. Pharmakologische und toxikologische Eigenschaften, Pharmakokinetik, Bioverfügbarkeit, soweit diese Angaben für die therapeutische Verwendung erforderlich sind

Neotigason 10/Neotigason 25

09.2002

Stand:

13.1 Pharmakologische Eigenschaften

Acitretin wirkt symptomatisch. Die Substanz übt eine gezielte Wirkung aus auf verhornende Epithelien in Richtung einer Normalisierung der Verhornungsvorgänge, und zwar über eine

- prompte keratolytische Wirkung (nach wenigen Tagen),
- Modulation von Faktoren, die das Wachstum und die Differenzierung der epidermalen Keratinozyten kontrollieren,
- Modulation der Immunantwort im Korium.

Bis heute ist bekannt, dass durch die genannten Wirkungen eine Hemmung der Synthese von Keratinvorstufen erfolgt, wodurch bestehende Hyperkeratosen abgelöst und die Bildung neuer Hyperkeratosen gebremst oder verhindert wird; durch die Stimulation der Synthese von Glyko-proteinen und Glykolipiden wird der Keratinozytenstoffwechsel normalisiert und die Bildung gesunder epidermaler Zellen ermöglicht.

13.2 Toxikologische Eigenschaften

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 Cholesterol, 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, Cholesterol-, Triglycerid-, alkalische Phosphatase- sowie HDL- und LDL-Erhöhungen und Neigung zu Ossifikationsstörungen 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 Spermienogenese 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.

Zytogenetische Studien

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

13.3 Pharmakokinetik

Absorption

Die maximale Plasmakonzentration von Acitretin wird im Durchschnitt 1 bis 4 Stunden nach Einnahme der Hartkapseln erreicht. 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 Plasmaproteinbindung 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.

Metabolismus

Acitretin wird entweder in β -Glukuronide mit intakter Seitenkette umgewandelt und durch die Galle ausgeschieden oder es kommt zu einer Spaltung im Bereich der Seitenkette sowie zur Demethylierung des aromatischen Rings. Diese Metaboliten mit verkürzter Seitenkette werden auf dem Harnweg ausgeschieden.

In sehr geringen Mengen wurde außerdem bei einigen Patienten auch Etretnat gefunden. In einer Studie mit gesunden Freiwilligen führte die gleichzeitige Einnahme einer Einmaldosis von Acitretin zusammen mit Ethanol zur Bildung von Etretnat.

Elimination

Die Eliminationshalbwertszeit von Acitretin beträgt ca. 50 Stunden, die des 13-cis-Metaboliten ca. 60 Stunden. Geht man von der längsten in Studien gemessenen Eliminationshalbwertszeit von 96 Stunden für Acitretin und von 123 Stunden für cis-Acitretin aus und setzt man eine lineare Kinetik voraus, so werden nach dem Absetzen einer Langzeittherapie mehr als 99 % des Wirkstoffs innerhalb von 36 Tagen ausgeschieden. Die Ausscheidung erfolgt praktisch vollständig in Form von Metaboliten, zu ungefähr gleichen Anteilen über die Nieren und die Galle.

13.4 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.

14. Sonstige Hinweise

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

15. Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

Nach Ablauf des auf der Packung angegebenen Verfalldatums soll Neotigason nicht mehr angewendet werden.

16. Besondere Lager- und Aufbewahrungshinweise

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

17. Darreichungsform und Packungsgrößen

Neotigason 10

50 Hartkapseln (N2)
100 Hartkapseln (N3)

Neotigason 25

50 Hartkapseln (N2)
100 Hartkapseln (N3)

18. Stand der Information

September 2002

19. Name oder Firma und Anschrift des pharmazeutischen Unternehmers

kohlpharma GmbH
Im Holzhau 8
66663 Merzig

Mitvertrieb:

MTK-PHARMA Vertriebs-GmbH
Im Holzhau 8
66663 Merzig