

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

NEOTIGASON 10 mg trde kapsule

NEOTIGASON 25 mg trde kapsule

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena trda kapsula vsebuje 10 mg acitretina.

Pomožna snov z znanim učinkom: Ena trda kapsula vsebuje 16,4 mg glukoze.

Ena trda kapsula vsebuje 25 mg acitretina.

Pomožna snov z znanim učinkom: Ena trda kapsula vsebuje 41 mg glukoze.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

trda kapsula

NEOTIGASON 10 mg trde kapsule so rjave in bele barve z oznako 10 na beli polovici.

NEOTIGASON 25 mg trde kapsule so rjave in rumene barve z oznako 25 na rumeni polovici.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Za simptomatsko zdravljenje najhujših motenj poroženovanja kože, ki se ne odzivajo na običajno zdravljenje, kot so:

- vulgarna psoriza, še posebej eritrodermične in pustularne oblike,
- palmoplantarna keratoderma,
- palmoplantarna pustuloza,
- ihtioza,
- folikularna keratoza,
- pityriasis rubra pilaris,
- lichen planus kože in sluznic.

Acitretin smejo predpisati samo zdravniki, ki imajo izkušnje z uporabo sistemskih retinoidov in poznajo tveganja teratogenosti, povezana z acitretinskim zdravljenjem.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje je odvisno od klinične slike in prenašanja zdravila. Lečeči zdravnik mora odmerek določiti za vsakega bolnika individualno. Spodaj navedene podatke je mogoče uporabiti kot smernice.

Odrasli

Priporočeni začetni dnevni odmerek je 30 mg acitretina (to so tri Neotigason 10 mg trde kapsule) 2 do 4 tedne. Po tem začetnem obdobju bo morda v nekaterih primerih treba odmerek povečati do

maksimuma 75 mg acitretina dnevno (na tri Neotigason 25 mg trde kapsule). Tega največjega odmerka pa se ne sme preseči.

Vzdrževalni odmerek je treba prilagoditi glede na izid zdravljenja in prenašanje zdravila. V splošnem doseže dnevni odmerek po 30 mg acitretina v nadaljnjih 6 do 8 tednih optimalni izid zdravljenja pri psoriazii. Pri motnjah poroženovanja naj bo vzdrževalni odmerek karseda majhen (mogoče manj kot 10 mg acitretina dnevno). Nikoli ne sme preseči 30-mg acitretina dnevno.

Otroci

Glede na možne hude neželene učinke dolgotrajnega zdravljenja je treba tveganja v primerjavi s terapevtskimi koristmi skrbno pretehtati. Odmerek je treba določiti glede na telesno maso. Priporočeni začetni odmerek je 0,5 mg acitretina na kilogram telesne mase dnevno. V nekaterih primerih bodo za omejeno časovno obdobje morda potrebni večji odmerki - do 1 mg acitretina na kilogram telesne mase dnevno. Maksimalnega odmerka 35 mg acitretina na dan se ne sme preseči. Povprečni vzdrževalni odmerek je 0,1 mg acitretina na kilogram telesne mase dnevno. Vzdrževalni odmerek naj bo karseda majhen. V splošnem naj ne preseže 0,2 mg acitretina na kilogram telesne mase dnevno (premisлити je treba o dajanju vsak drugi dan).

Način uporabe

Trde kapsule je treba pogoltniti cele med obroki, najbolje z mlekom. Pri jemanju zdravila Neotigason se je treba nujno držati odmerka, ki ga je predpisal zdravnik.

O dodatnih lokalnih načinih zdravljenja med jemanjem zdravila Neotigason, vključno s preprostimi metodami nege kože, se je treba posvetovati z zdravnikom, ki je zdravilo predpisal.

Trajanje zdravljenja

Trajanje zdravljenja določi zdravnik na podlagi narave bolezni in prenašanja zdravila.

Zdravljenje bolnikov s psoriazio v splošnem prekinemo, ko se lezije zazdravijo do zadovoljive stopnje.

Dolgotrajno zdravljenje bolnikov s psoriazio ni priporočljivo.

Za zdravljenje motenj poroženovanja obstajajo izkušnje za obdobje do 2 let.

Relapse je treba zdraviti po enakih pravilih.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino, katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1, ali druge retinoide.

Acitretin je izredno teratogen in ga nosečče ženske ne smejo uporabljati. Enako velja za ženske v rodni dobi, razen če popolnoma dosledno izvajajo kontracepcijo 4 tedne pred zdravljenjem, med zdravljenjem in še 3 leta po zdravljenju (glejte poglavje 4.6).

Dojenje (glejte poglavje 4.6).

Hudo okvarjeno delovanje jeter.

Hudo okvarjeno delovanje ledvic.

Kronično nenormalno zvišane vrednosti lipidov v krvi.

Kombinirana uporaba acitretina in tetraciklinov je kontraindicirana, ker lahko oboji povzročijo zvišan intrakranialni tlak (glejte poglavje 4.5).

Kot posledica kombinirane uporabe metotreksata in etretinata je bilo opisano večje tveganje hepatitisa. Zato je kontraindicirana tudi kombinacija metotreksata in acitretina (glejte poglavje 4.5).

Sočasna uporaba acitretina in vitamina A ali drugih retinoidov je kontraindicirana zaradi tveganja hipervitaminoze A (glejte poglavje 4.5).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Teratogeni učinki

Zdravilo Neotigason je zelo teratogeno pri ljudeh in zelo pogosto povzroča hude in življenjsko ogrožajoče malformacije ploda.

Zdravilo Neotigason je absolutno kontraindicirano pri:

- nosečnicah
- ženskah v rodni dobi, razen če so izpolnjeni vsi pogoji programa za preprečevanje nosečnosti.

Program za preprečevanje nosečnosti

To zdravilo je TERATOGENO.

Acitretin je kontraindiciran pri ženskah v rodni dobi, razen če so izpolnjeni sledeči pogoji programa zaščite pred zanositvijo:

- Bolnica ima najhujše motnje poroženovanja kože, ki se ne odzivajo na običajno zdravljenje, kot so vulgarna psoriza (še posebej eritrodermične in pustularne oblike), palmoplantarna keratoderma, palmoplantarna pustuloza, ihtioza, folikularna keratoza, pityriasis rubra pilaris, lichen planus kože in sluznic (glejte poglavje 4.1).
- Možnost zanositve je treba oceniti pri vseh bolnicah.
- Bolnica razume tveganje zaradi teratogenosti.
- Bolnica razume, da je potreben strog mesečni nadzor.
- Bolnica razume in sprejema pogoje za uporabo zanesljive neprekinjene kontracepcijske zaščite 1 mesec pred začetkom zdravljenja, med zdravljenjem in še 3 leta po zaključku zdravljenja. Uporabljati mora vsaj eno visoko učinkovito metodo kontracepcije (obliko, neodvisno od uporabnice) ali dve dopolnjujoči obliki kontracepcije, ki sta odvisni od uporabnice.
- Pri izbiri kontracepcijske metode je posamezne okoliščine treba oceniti za vsak primer posebej, se pogovoriti z bolnico, da zagotovimo njeno zavzetost in sodelovanje pri izvajanju izbranih ukrepov.
- Bolnica mora upoštevati vsa navodila o učinkoviti kontracepciji, tudi če ima amenorejo.
- Bolnica je obveščena in razume možne posledice nosečnosti in potrebo po takojšnjem posvetu z zdravnikom, če obstaja tveganje zanositve ali če zanosi.
- Bolnica razume potrebo in sprejme redna testiranja nosečnosti pred, mesečno med zdravljenjem in periodično v 1 do 3 mesečnih intervalih še 3 leta po zaključku zdravljenja.
- Bolnica potrdi, da je razumela tveganje in potrebno previdnost pri uporabi acitretina.

Zgoraj omenjeni pogoji veljajo tudi za ženske, ki trenutno niso spolno aktivne, razen če zdravnik presodi, da obstaja prepričljiv razlog, da ni tveganja za nosečnost.

Lečeči zdravnik mora zagotoviti, da:

- bolnica razume in izpolnjuje zgoraj navedene pogoje za preprečevanje nosečnosti.
- bolnica mora potrditi, da je seznanjena s prej omenjenimi pogoji.
- bolnica razume, da mora redno in pravilno uporabljati eno visoko učinkovito metodo kontracepcije (obliko neodvisno od uporabnice) ali dve dopolnjujoči metodi kontracepcije, ki sta odvisni od uporabnice, najmanj 1 mesec pred začetkom zdravljenja, uporablja učinkovito zaščito med celotnim zdravljenjem in še najmanj 3 leta po zaključku zdravljenja.
- ima bolnica negativen test nosečnosti pred, med zdravljenjem in v presledkih od 1 do 3 mesecev v obdobju 3 let po uporabi zadnjega odmerka. Datumi in rezultati nosečnostnih testov morajo biti zabeleženi.

Če pride do zanositve pri bolnici, ki je zdravljena z acitretinom, je zdravljenje potrebno prekiniti in bolnico napotiti na pregled in posvet k zdravniku specialistu ali zdravniku z izkušnjami s področja teratologije.

Če pride do zanositve po prenehanju zdravljenja, obstaja tveganje za hude in resne malformacije ploda. Tveganje obstaja, dokler se zdravilo popolnoma ne izloči, kar je 3 leta po koncu zdravljenja.

Kontracepcija

Bolnice morajo dobiti izčrpne informacije o zaščiti pred zanositvijo, svetovati jim je potrebno učinkovito kontracepcijo, če le te ne uporabljajo. Če zdravnik, ki predpiše zdravilo, ne more dati teh informacij, mora bolnico napotiti k ustreznemu zdravstvenemu delavcu.

Najmanjša zahteva za bolnice v rodni dobi je, da uporabljajo najmanj eno visoko učinkovito metodo kontracepcije (neodvisno od uporabnice), ali dve dopolnjujoči metodi kontracepcije, ki sta odvisni od uporabnice. Kontracepcijo je treba uporabljati najmanj 1 mesec pred začetkom zdravljenja, med zdravljenjem in najmanj 3 leta po zaključku zdravljenja z acitretinom, tudi pri bolnicah z amenorejo.

Pri izbiri kontracepcijske metode je posamezne okoliščine treba oceniti za vsak primer posebej, se pogovoriti z bolnico, da zagotovimo njeno zavzetost in sodelovanje pri izvajanju izbranih ukrepov.

Test nosečnosti

Glede na lokalna priporočila se priporoča, da se izvaja zdravniško nadzorovane teste nosečnosti z minimalno občutljivostjo 25 mi.e./ml, kot sledi.

Pred pričetkom zdravljenja

Najmanj en mesec po tem, ko je bolnica pričela uporabljati kontracepcijo in tik preden (priporočljivo nekaj dni) ji je prvič predpisano zdravilo, mora bolnica opraviti zdravniško nadzorovan test nosečnosti. Ta test mora zagotoviti, da bolnica ni noseča, ko prične z zdravljenjem z acitretinom.

Kontrolni obiski

Kontrolni obiski morajo biti vnaprej dogovorjeni v rednih presledkih, priporočljivo mesečno. Potrebo po ponavljajočih vsakomesečnih zdravniško nadzorovanih testih nosečnosti je treba določiti glede na lokalne smernice, z upoštevanjem bolničine spolne aktivnosti, anamneze menstruacij (nenormalna menstruacija, izostale menstruacije ali amenoreja) in metode kontracepcije. Kjer je indiciran, je treba test nosečnosti izvesti na dan obiska, pri katerem se predpiše zdravilo, ali v roku 3 dni pred obiskom.

Zaključek zdravljenja

Ženske morajo po prenehanju zdravljenja nosečnostne teste izvajati v presledkih od 1 do 3 mesecev v obdobju 3 let po uporabi zadnjega odmerka.

Omejitve pri predpisovanju in izdajanju zdravila

Ženskam v rodni dobi naj se zdravilo Neotigason ne bi predpisalo za več kot 30 dni, da lahko zagotovimo redne obiske, vključno s testiranjem nosečnosti in spremljanjem bolnice. Najbolje je, da se test nosečnosti izvede na isti dan, kot se predpiše recept in izda zdravilo Neotigason.

Ti mesečni kontrolni obiski bodo zagotovili izvajanje rednih testov nosečnosti ter spremljanje in da bolnica ne bo noseča, preden bo prejela naslednji cikel zdravila.

Moški bolniki

Podatki, ki so na razpolago, kažejo, da maternalna izpostavljenost semenčicam bolnikov, ki prejemajo zdravilo Neotigason, ni dovolj velika da bi prispevala k teratogenemu učinku zdravila Neotigason. Bolnike je treba opozoriti, naj zdravila ne dajejo drugim, še posebno ne ženskam.

Dodatni previdnostni ukrepi

Bolniki morajo biti podučeni, da tega zdravila nikoli ne smejo dajati drugim in da morajo po končanem zdravljenju neporabljene kapsule vrniti farmacevtu.

Med zdravljenjem in 3 leta po končanem zdravljenju z acitretinom bolniki ne smejo darovati krvi zaradi možnega škodljivega vpliva na plod nosečnice, ki prejme transfuzijo krvi.

Izobraževalno gradivo

Da bi preprečili izpostavljenost ploda acitretinu, bo imetnik dovoljenj za promet z zdravilom, v pomoč zdravnikom, farmacevtom in bolnikom, priskrbel izobraževalno gradivo, v katerem so poudarjena opozorila o teratogenosti acitretina, nasveti o kontracepciji pred začetkom zdravljenja in smernice o izvajanju testa nosečnosti.

Zdravnik mora vsem bolnikom, tako ženskam kot moškim, dati podrobne informacije o tveganju za teratogenost in strogih ukrepih za preprečevanje nosečnosti, kot so opisani v programu za preprečevanje nosečnosti.

Psihiatrične motnje

Pri bolnikih, zdravljenih s sistemskimi retinoidi, vključno z acitretinom, so poročali o depresiji, poslabšanju depresije, anksioznosti in spremembah razpoloženja. Posebna previdnost je potrebna pri bolnikih z depresijo v anamnezi. Bolnike je treba spremljati glede znakov depresije in jih po potrebi napotiti na ustrezno zdravljenje. Pri zaznavanju poslabšanja duševnega zdravja je lahko dobrodošla pozornost družine ali prijateljev.

Klinični izsledki kažejo, da lahko v primeru sočasnega zaužitja alkohola in acitretina nastane etretinat. Etretinat je izredno teratogen in ima daljši razpolovni čas (približno 120 dni) kot acitretin. Ženske v rodni dobi zato med zdravljenjem z acitretinom in še 2 meseca po koncu takšnega zdravljenja ne smejo uživati alkohola (v pijačah, hrani ali zdravilih). Kontracepcijo in nosečnostne teste je prav tako treba izvajati še 3 leta po dokončanju zdravljenja z acitretinom (glejte poglavji 4.6 in 5.2).

Delovanje jeter je treba kontrolirati pred začetkom zdravljenja z acitretinom, na 1 do 2 tedna prva 2 meseca po začetku zdravljenja in potem na 3 mesece med zdravljenjem. V primeru nenormalnih izvidov je treba uvesti kontrole vsak teden. Če se delovanje jeter ne normalizira ali se še naprej slabša, je treba uporabo acitretina prekiniti. V takšnih primerih je priporočljivo vsaj še 3 mesece kontrolirati delovanje jeter (glejte poglavje 4.8).

Holesterol v serumu in trigliceride v serumu (na tešče) je treba kontrolirati pred začetkom zdravljenja, en mesec po začetku zdravljenja in potem na 3 mesece med zdravljenjem. V primeru pojava nenadzorovanih ravni hipertrigliceridemije ali simptomov pankreatitisa je treba zdravljenje z acitretinom prekiniti.

Med zdravljenjem z acitretinom je bilo opisano poslabšanje nočnega vida. Bolnike je treba seznaniti s to možno težavo in jih opozoriti, da morajo biti previdni, če vozijo ali upravljajo kakršnokoli vozilo ponoči. Težave z vidom je treba natančno kontrolirati (glejte poglavje 4.8).

Opisani so redki primeri benigne intrakranialne hipertenzije. Bolniki s hudim glavobolom, navzeo, bruhanjem in motnjami vida morajo nemudoma prenehati uporabljati acitretin in jih je treba napotiti na nevrološki pregled in oskrbo (glejte poglavje 4.8).

Pri odraslih (zlasti starejših) bolnikih, ki dolgo časa prejemajo acitretin, so zaradi možnih nepravilnosti osifikacije periodično potrebne ustrezne preiskave (glejte poglavje 4.8). Če se takšne motnje pojavijo, se je treba z bolnikom pogovoriti o nadaljnjem zdravljenju upoštevaje natančno analizo koristi in tveganja.

Po dolgotrajnem zdravljenju z etretinatom so bile občasno opisane spremembe kosti pri otrocih, vključno s prezgodnjim zaprtjem epifiz, hiperostozo okostja in zunajkostnimi kalcifikacijami. Te učinke lahko pričakujemo pri acitretinu. Zato je treba pri otrocih natančno kontrolirati rastne parametre in razvoj kosti.

Poudariti je treba, da trenutno niso znane vse posledice vseživljenjske uporabe acitretina.

Zdravljenje z retinoidi stopnjuje učinke UV-svetlobe, zato se morajo bolniki izogibati čezmernemu izpostavljanju sončni svetlobi in nenadzorovani uporabi sončnih svetilk. Če je potrebno, mora bolnik uporabljati sredstvo za zaščito pred soncem z visokim zaščitnim faktorjem vsaj SPF 15.

Zdravljenje z velikimi odmerki retinoidov lahko povzroči spremembe razpoloženja, vključno z razdražljivostjo, agresivnostjo in depresijo.

Bolniki z velikim tveganjem:

Bolnikom s sladkorno boleznijo, alkoholizmom, debelostjo, srčnožilnimi dejavniki tveganja ali motnjami presnove maščob, ki prejemajo acitretin, je treba pogosteje kontrolirati serumske vrednosti lipidov in/ali glikemije ter druge kazalnike srčnožilnega tveganja, npr. krvnega tlaka.

Pri sladkornih bolnikih lahko retinoidi izboljšajo ali poslabšajo toleranco za glukozo. Zato je treba koncentracijo krvnega sladkorja v zgodnjem obdobju zdravljenja kontrolirati pogosteje kot po navadi. Pri vseh bolnikih z velikim tveganjem, ki se jim kazalniki srčnožilnega tveganja ne normalizirajo ali se jim še dodatno poslabšajo, pride v poštev zmanjšanje odmerka ali prenehanje uporabe acitretina.

V postmarketinških izkušnjah iz celega sveta so v zelo redkih primerih poročali o sindromu zvečane prepustnosti kapilar/sindromu retinojske kisline.

V postmarketinških izkušnjah iz celega sveta so v zelo redkih primerih poročali o primerih eksfoliativnega dermatitisa.

Pomožna(e) snov(i)

Glukoza

To zdravilo vsebuje glukozo. Bolniki z redko malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

Natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na trdo kapsulo, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Sočasna uporaba metotreksata, tetraciklinov ali vitamina A oz. drugih retinoidov skupaj z acitretinom je kontraindicirana, glejte poglavje 4.3.

Nizkoodmerni kontraceptivi, ki vsebujejo samo progesteron (mini-tablete), so lahko med zdravljenjem z acitretinom nezadostna kontracepcijska zaščita, glejte poglavje 4.6. Medsebojnega delovanja s kombiniranimi estrogensko-progestagenskimi peroralnimi kontraceptivi niso opazili.

V študiji zdravih prostovoljcev je sočasno zaužitje enega odmerka acitretina skupaj z alkoholom povzročilo nastanek etretinata, ki je zelo teratogen. Mehanizem tega presnovnega dogajanja ni pojasnjen, zato ni jasno, ali so možni tudi medsebojni učinki z drugimi snovmi. Ženske v rodni dobi

med zdravljenjem z acitretinom in 2 meseca po koncu zdravljenja zato ne smejo uživati alkohola (v pijačah, hrani ali zdravilih) (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Če je acitretin uporabljen sočasno s fenitoinom, se je treba zavedati, da acitretin deloma zmanjša vezavo fenitoina na beljakovine. Klinični pomen tega še ni znan.

Doslej niso ugotovili dodatnih medsebojnih delovanj med acitretinom in drugimi učinkovinami (npr. digoksinom, cimetidinom).

Raziskave vpliva acitretina na vezavo kumarinskih antikoagulansov (varfarina) na beljakovine niso odkrile medsebojnih delovanj.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi/kontracepcija pri moških in ženskah

Acitretin je zelo teratogen. Njegova uporaba je kontraindicirana pri ženskah, ki bi lahko zanosile med zdravljenjem ali v 3 letih po koncu zdravljenja. Če ženska jemlje acitretin pred nosečnostjo ali med njo, je tveganje za rojstvo otroka z deformacijami izredno veliko, ne glede na to, kako dolgo jemlje acitretin in v kolikšnem odmerku.

Acitretin je kontraindiciran pri vseh ženskah v rodni dobi, razen če so izpolnjeni vsi pogoji programa za preprečevanje nosečnosti (glejte poglavje 4.4) in naslednji pogoji:

- 1) Bolnica ima hudo motnjo keratinizacije, ki se ne odziva na standardne načine zdravljenja.
- 2) Mogoče se je zanesti, da razume in upošteva zdravnikova navodila.
- 3) Bolnica je zmožna uporabljati dogovorjeno kontracepcijsko zaščito zanesljivo in brez napak.
- 4) Popolnoma nujno je, da vsaka ženska v rodni dobi, ki se bo zdravila z acitretinom, uporablja učinkovito kontracepcijo (po možnosti 2 dopolnjujoči se metodi) brez prekinitve od štirih tednov pred zdravljenjem, med zdravljenjem in še 3 leta po prenehanju zdravljenja z acitretinom. Bolnici je treba naročiti, naj se v primeru suma, da je zanosila, nemudoma posvetuje z zdravnikom.
- 5) Zdravljenja se ne sme začeti prej kot drugi ali tretji dan naslednje normalne menstruacije.
- 6) Na začetku zdravljenja je potreben negativen nosečnostni test (minimalna občutljivost 25 mi.e./ml) do tri dni pred uporabo prvega odmerka. Med zdravljenjem je treba nosečnostne teste izvajati v 28-dnevnih presledkih. Preden se na teh pregledih predpiše zdravilo, je obvezen negativen nosečnostni test, ki ni starejši od 3 dni. Po prenehanju zdravljenja je treba nosečnostne teste izvajati v presledkih od 1 do 3 mesecev v obdobju 3 let po uporabi zadnjega odmerka.
- 7) Pred uvedbo zdravljenja z acitretinom mora zdravnik bolnicam v rodni dobi posredovati natančne informacije o previdnostnih ukrepih, ki jih morajo upoštevati, tveganju zelo hudih fetalnih malformacij ter možnih posledicah, če ženska zanosi med zdravljenjem z acitretinom ali v 3 letih po prenehanju zdravljenja.
- 8) Enako, učinkovito in neprekinjeno kontracepcijsko zaščito mora ženska uporabljati ob vsaki ponovitvi zdravljenja, ne glede na to, kako dolgo je bilo vmesno obdobje, in jo mora uporabljati še 3 leta potem.
- 9) Če ženska kljub tem previdnostnim ukrepom zanosi, obstaja veliko tveganje hudih malformacij za plod (npr. defektov lobanje in obraza, malformacij srca in ožilja, malformacij osrednjega živčevja ter okvara timusa in okostja), incidenca spontanih splavov pa je večja. To tveganje obstaja zlasti med zdravljenjem z acitretinom in 2 meseca po zdravljenju. V obdobju do 3 let po prenehanju zdravljenja z acitretinom je tveganje sicer manjše (zlasti pri ženskah, ki niso uživale alkohola), vendar ga zaradi možnega nastajanja etretinata ni mogoče popolnoma izključiti.
- 10) Ženska v rodni dobi med zdravljenjem z acitretinom in 2 meseca po koncu zdravljenja ne sme uživati alkohola (v pijačah, hrani ali zdravilih) (glejte poglavja 4.4, 4.5 in 5.2).

Primarni način kontracepcije je lahko kombiniran hormonski kontraceptiv ali intrauterini vložek; priporočljiva je sočasna uporaba kondoma ali diafragme (kapice). Nizkoodmerni kontraceptivi, ki vsebujejo samo progesteron (mini-tablete), niso priporočljivi, ker kaže, da lahko pride do oviranja njihovega kontracepcijskega učinka.

Razpoložljivi podatki, ki temeljijo na maternalni izpostavljenosti iz semena in semenske tekočine, kažejo, da je v primeru zdravljenja moškega z acitretinom tveganje teratogenih učinkov minimalno, če sploh obstaja.

Nosečnost

Acitretin je kontraindiciran pri nosečnicah (glejte poglavje 4.3).

Dojenje

Doječe matere ne smejo dobiti acitretina (glejte poglavje 4.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Med zdravljenjem z acitretinom je bilo opisano poslabšanje nočnega vida (glejte poglavje 4.8). Bolnike je treba seznaniti s to možno težavo in jih opozoriti, da morajo biti previdni, če vozijo ali upravljajo kakršnokoli vozilo ponoči.

4.8 Neželeni učinki

Neželeni učinki se pojavijo večini bolnikov, ki prejemajo acitretin, vendar po zmanjšanju odmerka ali prenehanju uporabe zdravila po navadi izginejo. Včasih se na začetku zdravljenja pojavi uvodno poslabšanje simptomov psoriaze.

Najpogosteje opaženi neželeni učinki so simptomi hipervitaminoze A, npr. suhost ustnic, ki jo je mogoče olajšati z nanosom mastnega mazila.

Neželeni učinki acitretina, opisani med kliničnimi preskušnji in v obdobju trženja, so navedeni spodaj po organskih sistemih in pogostnosti. Pogostnosti so opredeljene takole:

Zelo pogosti ($\geq 1/10$)

Pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

Občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$)

Redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$)

Zelo redki ($< 1/10.000$)

Neznana pogostnost (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti)

| | |
|--|---|
| Infekcijske in parazitske bolezni Neznana pogostnost | vulvovaginitis zaradi <i>Candida albicans</i> |
| Bolezni imunskega sistema Neznana pogostnost | preobčutljivost |
| Bolezni živčevja Pogosti | glavobol |
| Občasni | omotica |
| Redki | periferna nevropatija |
| Zelo redki | benigna intrakranialna hipertenzija (glejte |

| | |
|--|--|
| | poglavje 4.4) |
| Očesne bolezni Zelo pogosti Občasni Zelo redki | suhost in vnetje sluznic (npr. konjunktivitis, kseroftalmija), ki lahko povzroči intoleranco za kontaktne leče zamegljen vid nočna slepota (glejte poglavje 4.4), ulcerativni keratitis |
| Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta Neznana pogostnost | okvara sluha, tinitus |
| Žilne bolezni Neznana pogostnost | vročinski oblivi, sindrom zvečane prepustnosti kapilar/sindrom retinojske kisline |
| Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora Zelo pogosti Neznana pogostnost | suhost in vnetje sluznic (npr. epistaksa in rinitis) disfonija |
| Bolezni prebavil Zelo pogosti Pogosti Občasni Neznana pogostnost | suha usta, žeja stomatitis, težave s prebavili (npr. bolečine v trebuhu, driska, navzea, bruhanje) gingivitis dizgevizija, rektalna krvavitev |
| Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov Občasni Zelo redki | hepatitis zlatenica |
| Bolezni kože in podkožja Zelo pogosti Pogosti Občasni Neznana pogostnost | heilitis, srbenje, alopecija, ekfoliacija kože (po vsem telesu, zlasti na dlaneh in podplatih) krhkost kože, lepljiva koža, dermatitis, nenormalna tekstura las, krhki nohti, paronihija, eritem ragade, bulozni dermatitis, fotosenzibilnostna reakcija piogeni granulom, ekfoliativni dermatitis, tanjšanje kože, madaroza, angioedem, urtikarija |
| Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva Pogosti | artralgiija, mialgiija |

| | |
|---|---|
| Zelo redki | bolečine v kosteh, eksostoza (vzdrževalno zdravljenje lahko povzroči napredovanje obstoječe spinalne hiperostoze, pojav novih hiperostotičnih lezij in zunajskeletnih kalcifikacij, tako kot je ugotovljeno med dolgotrajnim sistemskim zdravljenjem z retinoidi) (glejte poglavje 4.4) |
| Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije Pogosti | periferni edemi |
| Preiskave Zelo pogosti | nenormalni testi jetrne funkcije (prehodno, po navadi reverzibilno zvišanje transaminaz in alkalne fosfataze (glejte poglavje 4.4) nenormalni lipidi (med zdravljenjem z velikimi odmerki acitretina se je pojavilo reverzibilno zvišanje trigliceridov v serumu in holesterola v serumu, zlasti pri bolnikih z velikim tveganjem in med dolgotrajnim zdravljenjem (glejte poglavje 4.4). Če takšno stanje traja, ni mogoče izključiti spremljajočega večjega tveganja aterogeneze.) |

Pediatrična populacija

Po dolgotrajnem zdravljenju z etretinatom so bile občasno opisane spremembe kosti pri otrocih, vključno s prezgodnjim zaprtjem epifiz, hiperostoza okostja in zunajkostnimi kalcifikacijami. Te učinke lahko pričakujemo pri acitretinu. Pri otrocih je treba natančno kontrolirati rastne parametre in razvoj kosti.

Sladkorni bolniki

Retinoidi lahko toleranco za glukozo izboljšajo ali poslabšajo (glejte poglavje 4.4).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

V primeru prevelikega odmerjanja je treba z uporabo acitretina nemudoma prekiniti. Simptomi prevelikega odmerjanja so povsem enaki akutni hipervitaminozi A, tj. glavobol, vrtoglavica, navzea ali bruhanje, zaspanost, razdražljivost in srbenje. Specifično zdravljenje ni potrebno, ker je akutna toksičnost pripravka majhna.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Antipsoriatiki za sistemsko zdravljenje. Retinoidi za zdravljenje psoriatike.

Oznaka ATC: D05BB02

Delovanje acitretina je simptomatsko. Spojina s ciljnim delovanjem na poroženevajočo povrhnjico normalizira proces poroženevanja:

- s hitrim keratinolitičnim učinkom (po nekaj dneh),
- z modulacijo dejavnikov, ki nadzorujejo rast in diferenciacijo epidermalnih keratinocitov,
- z modulacijo imunskega odziva v usnjici.

Danes je znano, da navedeni učinki zavirajo sintezo keratinskih prekurzorjev, kar ima za posledico odluščenje obstoječih hiperkeratoz in zastoj ali zaviranje razvoja novih hiperkeratoz. Stimulacija sinteze glikoproteinov in glikolipidov normalizira presnovo keratina in omogoči tvorbo normalnih epidermalnih celic.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Maksimalna koncentracija acitretina v plazmi je dosežena povprečno v 1 do 4 urah po zaužitju kapsule. Koncentracija v ravnovesnem stanju po peroralnem dajanju 50 mg acitretina je približno 22 ng/ml. To se doseže po okoli 7 dnevih dnevnega dajanja.

Porazdelitev

Acitretin je visoko lipofilen in zlahka prehaja v tkiva. Vezava acitretina na plazemske beljakovine je 99,9-%. V študijah na živalih acitretin prehaja placentno bariero v zadostnih količinah, da povzroči malformacije ploda. Zaradi njegovih lipofilnih lastnosti domnevajo, da acitretin v znatnih količinah prehaja v mleko.

Biotransformacija

Acitretin se ali pretvori v beta glukuronid s svojo nespremenjeno stransko verigo in izloči z žolčem, ali pa pride do cepljenja v področju stranske verige ali demetilacije aromatskega obroča. Ti presnovki s skrajšanimi stranskimi verigami se izločajo z urinom.

Nastajanje etretinata

Klinični dokazi kažejo, da pride do tvorbe etretinata ob sočasnem jemanju acitretina in uživanju alkohola. Glede na to, da je etretinat zelo teratogen in ima daljši razpolovni čas (približno 120 dni) glede na acitretin, je treba kontracepcijsko zaščito uporabljati še 3 leta po koncu zdravljenja z acitretinom (glejte poglavja 4.4, 4.5 in 4.6).

Izločanje

Razpolovna doba izločanja acitretina je približno 50 ur, razpolovna doba izločanja 13-cis presnovka pa približno 60 ur. Če vzamemo najdaljše razpolovne dobe izločanja, izmerjene v študijah, 96 ur za acitretin in 123 ur za cis-acitretin, ter predpostavimo linearno kinetiko, bi se 99 % učinkovine izločilo v 36 dneh po ukinitvi dolgotrajnega zdravljenja. Izločanje poteka skoraj izključno v obliki presnovkov in je skoraj enakovredno razdeljeno med ledvice in žolč.

Biološka uporabnost

Absolutna biološka uporabnost je v povprečju 60-%, z visoko razpršenostjo od 36 do 95 % med posamezniki. Biološka uporabnost acitretina je znatno večja, če se kapsule zaužijejo z obrokom, najbolje z mlekom.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Akutna toksičnost

Podgane in miši so posamezne peroralne odmerke zelo dobro prenašale. Srednji smrtni odmerek LD₅₀ je pri obeh vrstah več kot 8 g/kg telesne mase.

Subakutna toksičnost

Pri psih, zdravljenih 6 tednov z dnevnimi odmerki 10 do 100 mg/kg telesne mase na dan, ki so jih zviševali v tedenskih intervalih, je bila prenosljivost dobra.

Dajanje 13-cis presnovka do 100 mg/kg telesne mase na dan 3 tedne je le minimalno do zmerno povečalo odmerka odvisen dvig koncentracij holesterola, HDL in LDL.

Pri podganah 5 mg/kg telesne mase na dan acitretina več kot 4 tedne ni povzročilo nobenih stranskih učinkov. Dajanje 10 ali 20 mg/kg telesne mase na dan je imelo za posledico znake hipervitaminoze A, kot so povečane koncentracije alkalne fosfataze in trigliceridov v plazmi, stanjšanje kortikalne substance kosti ter zlome kosti. Prenosljivost odmerka 40 in 80 mg/kg telesne mase na dan je bila slaba. Vse živali so kazale hude znake hipervitaminoze A, ki so sicer po prekinitvi zdravljenja minili.

Kronična toksičnost

Podgane, ki so prejemale peroralne odmerke 0,5 ali 1 mg/kg telesne mase na dan 26 tednov, niso kazale toksičnih učinkov. Za dnevne odmerke 3 mg/kg telesne mase je bilo ugotovljeno, da povzročijo izgubo telesne mase, povišajo koncentracije holesterola, trigliceridov, alkalne fosfataze, HDL in LDL ter povečajo nagnjenost k pojavljanju motenj zakostenevanja. Psi so v splošnem zelo dobro prenašali dnevne odmerke 5 in 15 mg/kg telesne mase 52 tednov. Histološko so opazili neznatno hiperplazijo epidermisa in lojnic. Dnevni odmerki 30 in 50 mg/kg telesne mase so povzročili tudi hiperplazijo epidermisa, lojnic in znojnic, še posebej v zunanjem sluhovodu ter tudi levkocitozo in spremembe splošnega stanja. Pri največjem odmerku so opazili zaviranje spermiogeneze. Ti neželeni učinki so bili bolj izraženi pri samcih kot pri samicah. Po prekinitvi zdravljenja so minili.

Mutagenost in kancerogenost

Testi mutagenosti *in vitro* ter *in vivo* so pokazali, da niti acitretin niti njegov 13-cis presnovek ne povzročata kromosomskih anomalij. Pri podganah, ki so prejemale največ 3 mg/kg telesne mase na dan 2 leti, niso opazili nobenih znakov kancerogenih učinkov. Nasprotno: pojavnost multiplih tumorjev in tumorjev mlečnih žlez pri samicah je bila manjša v skupini z največjimi odmerki kot v kontrolni skupini.

Embriotoksičnost in teratogenost

Pri podganah, ki so prejemale 7,5 mg/kg acitretina od 7. do 16. dneva gestacije, niso opazili učinkov na zarodek ali plod. Omejen teratogeni učinek na okostje so opazili po dnevnem odmerku 15 mg/kg telesne mase; 30 mg/kg telesne mase na dan je povzročilo teratogeni učinek, ki se je pokazal v obliki razcepljenega neba in malformacij nadlahtnice, podlahtnice in koželjnice.

Pri miših so se teratogeni učinki pojavili po dnevnih odmerkih 3 in 10 mg/kg telesne mase in so prizadeli okostje (lobanjo, trdo nebo, dolge kosti) in različne organe (možgane, ledvice, oči).

Dnevno dajanje 0,6 mg/kg telesne mase zajcem je rahlo povečalo pojavnost možganskih malformacij in razcepljenega neba. Odmerek 2 mg/kg telesne mase na dan je bil embriotoksičen. Perinatalna umrljivost se je povečala na več kot 80 % v povezavi z različnimi malformacijami dlesni in okončin ter motnjami zakostenevanja.

V treh vzorcih semenske tekočine moških zdravljenih z acitretinom in šestih zdravljenih z etretinatom so bile prisotne sledi acitretina. Največja izmerjena koncentracija acitretina v semenski tekočini teh moških je bila 12,5 ng/ml. V 10 ml semenske tekočine bi bila vsebnost acitretina 125 ng, kar je 1/200.000 ene 25-mg kapsule. Meja za učinek na teratogenost ni znana.

Citogenetske študije

Doslej izvedene študije pri ljudeh niso dale nobenih dokazov za motnje spermiogeneze zaradi jemanja zdravila Neotigason v terapevtskih odmerkih.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Vsebina kapsule:

tekoča glukoza
 natrijev askorbat (E301)
 želatina
 mikrokristalna celuloza (E460)

Ovojnica kapsule:

želatina
 črni železov oksid (E172)
 rumeni železov oksid (E172)
 rdeči železov oksid (E172)
 titanov dioksid (E171)

Tiskarsko črnilo:

šelak
 propilenglikol
 amonijev hidroksid
 črni železov oksid (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C. Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omot iz Al/Al in PVC/PVDC ali PVC/PE/PVDC.

Velikost pakiranj:

30 kapsul (3x10 trdih kapsul v pretisnem omotu)

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Teva B.V. , Swensweg 5, 2031 GA Haarlem, Nizozemska

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/96/01103/001-002

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 20. 12. 1996

Datum zadnjega podaljšanja: 3. 12. 2010

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

16. 12. 2021