

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Neotigason, 10 mg, kapsułki

Neotigason, 25 mg, kapsułki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda kapsułka zawiera 10 mg lub 25 mg acytretyny (*Acitretinum*).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Każda kapsułka Neotigason 10 mg zawiera 16,4 mg glukozy.

Każda kapsułka Neotigason 25 mg zawiera 41 mg glukozy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka.

10 mg: kapsułki z brązowym wieczkiem i białym korpusem z nadrukiem „10” w kolorze czarnym na korpusie; kapsułki w rozmiarze 4.

25 mg: kapsułki z brązowym wieczkiem i żółtym korpusem z nadrukiem „25” w kolorze czarnym na korpusie; kapsułki w rozmiarze 1.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Ciężkie postacię łuszczycy, w tym:

- łuszczyca erytrodermiczna
- uogólniona lub miejscowa łuszczyca krostkowa.

Ciężkie zaburzenia rogowacenia skóry, jak na przykład:

- wrodzona rybia łuska
- łupież czerwony mieszkowy
- choroba Dariera
- inne zaburzenia rogowacenia skóry, które nie poddają się innym metodom leczenia.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Acytretynę może przepisywać jedynie lekarz, mający doświadczenie w stosowaniu działających ogólnie retynoidów i pełną wiedzę o ryzyku związanym z teratogennym działaniem acytretyny. Patrz punkt 4.6.

Dawkowanie

Ze względu na indywidualne różnice we wchłanianiu i szybkości metabolizowania acytretyny, dawkowanie musi być ustalane indywidualnie. Poniższe informacje stanowią jedynie wskazówki.

Dorośli

Dawka początkowa, 25 mg (tj. 1 kapsułka 25 mg) lub 30 mg (tj. 3 kapsułki 10 mg) na dobę przez 2 do 4 tygodni, powinna dać zadowalające efekty kliniczne.

Dawka podtrzymująca powinna być ustalona na podstawie odpowiedzi na leczenie i tolerancji leku. Zwykle dawka od 25 mg do 50 mg na dobę przez 6 do 8 tygodni pozwala osiągnąć optymalne wyniki leczenia. Niekiedy może być konieczne zwiększenie dawki, dawka jednak nie może być większa niż 75 mg (tj. 3 kapsułki 25 mg) na dobę.

U pacjentów z *łuszczycą*, po uzyskaniu znaczącej poprawy leczenie można przerwać. W razie nawrotu choroby leczenie prowadzi się również według powyższego schematu.

U pacjentów z *zaburzeniami rogowacenia skóry* zazwyczaj niezbędne jest stosowanie leczenia podtrzymującego z możliwie najmniejszą dawką. Może wynosić nawet poniżej 20 mg na dobę i nie powinna przekraczać 50 mg na dobę.

Dzieci

Ze względu na możliwość wystąpienia ciężkich objawów niepożądanych podczas długotrwałego stosowania, należy starannie rozważyć możliwe korzyści lecznicze w stosunku do ryzyka terapii. Acytretyna powinna być stosowana u dzieci tylko w przypadku nieskuteczności innych metod leczenia.

Dawka powinna być ustalona w zależności od masy ciała.

Dawka dobową wynosi około 0,5 mg/kg mc. Niekiedy, przez krótki czas, może być konieczne zastosowanie większych dawek (do 1 mg/kg mc. na dobę), ale nie może zostać przekroczona całkowita dawka 35 mg na dobę. *Dawka podtrzymująca* powinna być ustalona na najmniejszym możliwym poziomie, ze względu na możliwość wystąpienia długotrwałych działań niepożądanych.

Leczenie w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi

W przypadku stosowania acytretyny w skojarzeniu z innymi metodami leczenia, może być konieczne zmniejszenie dobowej dawki acytretyny, w zależności od indywidualnej reakcji pacjenta. Standardowe leczenie miejscowe może być kontynuowane i nie wpływa na leczenie acytretyną.

Sposób podawania

Podanie doustne.

Kapsułki powinny być przyjmowane raz na dobę z posiłkiem lub mlekiem.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną acytretynę lub którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 lub inne retynoidy.

Acytretynoina jest wysoce teratogenna i nie wolno jej stosować u kobiet, które są w ciąży. To samo dotyczy kobiet w wieku rozrodczym, jeśli nie stosują one skutecznych metod zapobiegania ciąży na 4 tygodnie przed rozpoczęciem, w trakcie oraz przez 3 lata po zakończeniu leczenia (patrz punkt 4.6).

Karmienie piersią.

Ciężkie zaburzenie czynności wątroby.

Ciężkie zaburzenie czynności nerek.

Przewlekłe zwiększone stężenie lipidów w osoczu.

Przeciwwskazane jest jednoczesne stosowanie acytretyny z tetracyklinami, gdyż może to spowodować wzrost ciśnienia wewnątrzczaszkowego (patrz punkt 4.5).

Wykazano zwiększone ryzyko zapalenia wątroby w przypadku jednoczesnego leczenia metotreksatem i etretynatem. W związku z tym skojarzone stosowanie metotreksatu i acytretyny jest także przeciwwskazane (patrz punkt 4.5).

Jednoczesne stosowanie acytretynty z preparatami zawierającymi witaminę A lub z innymi retinoidami, jest przeciwwskazane ze względu na ryzyko wystąpienia hiperwitaminozy A (patrz punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Działanie teratogenne

Neotigason jest lekiem o silnym działaniu teratogennym u ludzi powodującym często występujące ciężkie i zagrażające życiu wady wrodzone.

Neotigason jest bezwzględnie przeciwwskazany do stosowania u:

- kobiet w ciąży
- kobiet w wieku rozrodczym, chyba że spełnione zostały wszystkie poniższe warunki Programu Zapobiegania Ciąży.

Program Zapobiegania Ciąży

Ten produkt leczniczy ma działanie TERATOGENNE.

Acytretyna jest przeciwwskazana u kobiet w wieku rozrodczym, chyba że spełnione zostały wszystkie poniższe warunki Programu Zapobiegania Ciąży:

- U pacjentki występuje ciężka postać łuszczycy, w tym łuszczycy erytrodermiczna uogólniona lub miejscowa łuszczycy krostkowa, lub ciężkie zaburzenia rogowacenia, jak na przykład wrodzona rybia łuska, łupież czerwony mieszkowy, choroba Dariera, inne zaburzenia rogowacenia skóry, które nie poddają się innym metodom leczenia (patrz punkt 4.1 „Wskazania do stosowania”).
- Możliwość zajścia w ciążę musi zostać oceniona dla wszystkich pacjentek.
- Pacjentka rozumie ryzyko działań teratogennych.
- Pacjentka rozumie konieczność ścisłej comiesięcznej obserwacji.
- Pacjentka rozumie i akceptuje konieczność stosowania skutecznej, nieprzerywanej antykoncepcji przez 1 miesiąc przed rozpoczęciem leczenia, w trakcie trwania leczenia i przez 3 lata po zakończeniu leczenia. Należy stosować co najmniej jedną wysoce skuteczną (tzn. niezależną od użytkownika) metodę antykoncepcji, lub dwie uzupełniające się metody antykoncepcji zależne od użytkownika.
- Przy wyborze metody antykoncepcji należy w każdym przypadku wziąć pod uwagę indywidualne uwarunkowania, z uwzględnieniem ich omówienia z pacjentką, tak aby zapewnić jej zaangażowanie i stosowanie się do zaleceń dotyczących wybranych środków.
- Nawet jeśli u pacjentki nie występuje miesiączka, pacjentka musi przestrzegać wszystkich zaleceń w zakresie skutecznej antykoncepcji.
- Pacjentka jest poinformowana o potencjalnych konsekwencjach zajścia w ciążę, jest ich świadoma oraz rozumie konieczność szybkiej konsultacji z lekarzem w razie ryzyka zajścia w ciążę, lub podejrzenia, że jest w ciąży.
- Pacjentka rozumie i akceptuje konieczność regularnego poddawania się testom ciążowym przed leczeniem, w trakcie leczenia - optymalnie co miesiąc - oraz okresowo w odstępach co 1 do 3 miesięcy przez okres 3 lat od zakończenia leczenia.
- Pacjentka poświadcza, że zrozumiała zagrożenia i niezbędne środki ostrożności związane ze stosowaniem acytretyny.

Warunki te dotyczą również kobiet, które nie są obecnie aktywne seksualnie, chyba że lekarz wystawiający receptę na ten produkt leczniczy uzna, iż istnieją jednoznaczne powody wskazujące, że nie ma ryzyka zajścia w ciążę.

Lekarz wystawiający receptę na ten produkt leczniczy powinien upewnić się, że:

- Pacjentka przestrzega wymagań dotyczących zapobiegania ciąży podanych powyżej i potwierdziła, że zrozumiała te zagadnienia.
- Pacjentka potwierdziła zapoznanie się z wyżej wymienionymi wymaganiami.
- Pacjentka rozumie, że musi konsekwentnie i prawidłowo stosować co najmniej jedną wysoce skuteczną (tzn. niezależną od użytkownika) metodę antykoncepcji, lub dwie uzupełniające się metody antykoncepcji zależne od użytkownika przez co najmniej 1 miesiąc przed rozpoczęciem leczenia, w trakcie trwania leczenia i przez 3 lata po zakończeniu leczenia
- Ujemny wynik testu ciążowego uzyskano przed leczeniem, w trakcie leczenia oraz okresowo co 1 do 3 miesięcy przez 3 lata po zakończeniu leczenia. Należy udokumentować terminy i wyniki testów ciążowych.

W przypadku zajścia w ciążę w trakcie leczenia acytretyną, leczenie musi być przerwane a pacjentkę należy skierować na badanie i po poradę do odpowiedniego lekarza doświadczonego w badaniu teratogenności.

Jeżeli kobieta zajdzie w ciążę po zakończeniu leczenia, zachodzi wysokie ryzyko ciężkich i poważnych wad rozwojowych płodu. Ryzyko to utrzymuje się do czasu całkowitej eliminacji produktu, czyli do 3 lat po zakończeniu leczenia.

Antykoncepcja

Pacjentkom należy przekazać wyczerpujące informacje na temat zapobiegania ciąży i skierować je w celu uzyskania porady w sprawie antykoncepcji, jeśli nie stosują one skutecznej antykoncepcji. Jeśli lekarz wystawiający receptę na ten produkt leczniczy nie ma kompetencji, aby udzielić takich informacji, pacjentkę należy skierować do odpowiedniego lekarza specjalisty.

Jako niezbędne minimum, pacjentki, które mogą zajść w ciążę muszą stosować co najmniej jedną wysoce skuteczną (tzn. niezależną od użytkownika) metodę antykoncepcji, lub dwie uzupełniające się metody antykoncepcji zależne od użytkownika przez co najmniej jeden miesiąc przed rozpoczęciem leczenia, w trakcie trwania leczenia i przez 3 lata po zakończeniu leczenia acytretyną, nawet w przypadku całkowitego braku miesiączek.

Przy wyborze metody antykoncepcji należy w każdym przypadku wziąć pod uwagę indywidualne uwarunkowania, z uwzględnieniem ich omówienia z pacjentką, tak aby zapewnić jej zaangażowanie i stosowanie się do zaleceń dotyczących wybranych środków.

Testy ciążowe

Zgodnie z miejscową praktyką, zalecane jest przeprowadzenie nadzorowanych przez personel medyczny testów ciążowych o minimalnej czułości 25 mIU/mL w sposób opisany poniżej.

Przed rozpoczęciem terapii

Co najmniej na jeden miesiąc po rozpoczęciu stosowania antykoncepcji oraz krótko (optymalnie na kilka dni) przed pierwszym przepisaniem produktu leczniczego, u pacjentki powinien być przeprowadzony test ciążowy nadzorowany przez personel medyczny. Test ten powinien wykazać, że pacjentka nie jest w ciąży w momencie rozpoczęcia leczenia acytretyną.

Wizyty kontrolne

Wizyty kontrolne należy przeprowadzać w regularnych odstępach czasu, optymalnie co miesiąc. Należy ustalić konieczność przeprowadzenia wielokrotnych comiesięcznych testów ciążowych zgodnie z lokalnymi praktykami, biorąc pod uwagę między innymi aktywność seksualną pacjentki, ostatnie cykle miesięczkowe (zaburzenia miesięczkowania, nieregularne miesięczkowanie lub całkowity brak miesiączek) oraz metodę antykoncepcji. Jeśli jest to wskazane, kontrolne testy ciążowe należy przeprowadzić w dniu wizyty, podczas której lekarz przepisze produkt leczniczy lub w ciągu 3 dni przed tą wizytą.

Zakończenie leczenia

Przez okres 3 lat po zakończeniu leczenia, u kobiet należy wykonywać okresowo testy ciążowe w odstępach co 1 do 3 miesięcy.

Ograniczenia dotyczące przepisywania i wydawania produktu leczniczego

Kobietom w wieku rozrodczym należy optymalnie przepisywać Neotigason w ilości ograniczonej do 30 dni leczenia, w celu zapewnienia regularnego odbywania wizyt kontrolnych, w tym testów ciążowych i monitorowania. Najlepiej, aby wykonanie testu ciążowego, wypisanie recepty i zrealizowanie recepty na Neotigason nastąpiło tego samego dnia.

Comiesięczne wizyty kontrolne pozwalają zagwarantować regularne przeprowadzanie testów ciążowych i monitorowanie oraz upewnienie się, że pacjentka nie jest w ciąży przed otrzymaniem kolejnego cyklu kuracji.

Pacjenci płci męskiej

Dostępne dane sugerują, że poziom ekspozycji matki na produkt leczniczy Neotigason zawarty w spermie pacjentów leczonych produktem Neotigason nie jest wystarczająco wysoki, aby był związany z teratogennym działaniem. Pacjenci płci męskiej powinni pamiętać, że nie wolno im dzielić się produktem leczniczym z żadną inną osobą, a szczególnie z kobietami.

Dodatkowe środki ostrożności

Pacjentów należy pouczyć, aby nigdy nie przekazywali tego produktu leczniczego innej osobie i aby zwrócili wszystkie niezużyte kapsułki farmaceutyce po zakończeniu leczenia.

Pacjenci nie powinni być dawcami krwi w trakcie terapii i przez 3 lata po zaprzestaniu przyjmowania acytretyny, z powodu potencjalnego zagrożenia dla płodu u pacjentki w ciąży otrzymującej transfuzję krwi.

Materiały edukacyjne

Aby pomóc w zapobieganiu ekspozycji płodu na działanie acytretyny, lekarzom wypisującym receptę, farmaceutom i pacjentom, przedstawiciel podmiotu odpowiedzialnego udostępni materiały edukacyjne w celu zwiększenia skuteczności ostrzeżeń o teratogenności acytretyny, udzielenia porad na temat antykoncepcji przed rozpoczęciem terapii i poinformowania o konieczności przeprowadzania testów ciążowych.

Wszyscy pacjenci, zarówno mężczyźni, jak i kobiety, powinni otrzymać od lekarza wyczerpujące informacje na temat ryzyka teratogennego i rygorystycznych metod zapobiegania ciąży, które podano w Programie Zapobiegania Ciąży.

Badania kliniczne wykazały, że jednoczesne przyjmowanie acytretyny i etanolu może powodować powstawanie etretynatu. Etretynat jest wysoce teratogeny i ma dłuższy niż acytretyna okres półtrwania (około 120 dni).

Kobietom w wieku rozrodczym nie wolno spożywać alkoholu (w napojach, jedzeniu lub lekach) podczas leczenia acytretyną i przez 2 miesiące po zakończeniu leczenia.

Przed rozpoczęciem leczenia acytretyną oraz co 1-2 tygodnie w ciągu pierwszych 2 miesięcy, następnie co 3 miesiące przez cały okres leczenia należy monitorować czynność wątroby.

W przypadku nieprawidłowych wyników badań, kontrolę należy przeprowadzać co tydzień. Jeśli czynność wątroby nie powraca do normy lub nadal się pogarsza, leczenie acytretyną musi być przerwane. W takich przypadkach zalecane jest kontrolowanie czynności wątroby przez co najmniej 3 miesiące po zakończeniu leczenia (patrz punkt 4.8).

Stężenie cholesterolu i trójglicerydów w osoczu (na czczo) musi być monitorowane przed rozpoczęciem leczenia, miesiąc po rozpoczęciu leczenia i następnie co 3 miesiące podczas leczenia. Leczenie acytretyną należy przerwać, jeśli wystąpi niekontrolowana hipertriglicerydemia lub objawy zapalenia trzustki.

W trakcie leczenia acytretyną zgłaszano przypadki pogorszenia widzenia w nocy. Należy uprzedzić pacjentów o możliwości wystąpienia zaburzeń widzenia i ostrzec ich przed prowadzeniem pojazdów lub obsługiwaniem maszyn w nocy. Należy uważnie monitorować zaburzenia widzenia (patrz pkt 4.8).

Odnotowano rzadkie przypadki łagodnego nadciśnienia śródczaszkowego. Pacjenci z ciężkim bólem głowy, nudnościami, wymiotami i zaburzeniami widzenia powinni natychmiast przerwać stosowanie acytretyny i poddać się badaniom i opiece neurologicznej (patrz punkt 4.8).

U pacjentów dorosłych, zwłaszcza u pacjentów w podeszłym wieku, podczas długotrwałego leczenia acytretyną, należy prowadzić stosowne badania okresowe w kierunku możliwych zaburzeń kostnienia (patrz punkt 4.8). Jeśli takie zaburzenia wystąpią, kontynuacja leczenia powinna być przedyskutowana z pacjentem w oparciu o analizę ryzyka i korzyści z leczenia.

Istnieją nieliczne doniesienia o zmianach kostnych u dzieci, w tym o przedwczesnym zarastaniu nasad kości, hiperostozie i zwapnieniach pozakostnych po długotrwałym leczeniu etretynatem; zmiany te mogą wystąpić również podczas leczenia acytretyną. Z tego względu należy ściśle monitorować parametry wzrostu i rozwoju kości u dzieci.

Należy podkreślić, że do chwili obecnej nie są znane wszystkie efekty długotrwałego leczenia acytretyną.

Retynoidy nasilają działanie promieniowania UV, dlatego należy unikać ekspozycji na intensywne promieniowanie słoneczne i stosowania lamp ultrafioletowych (solaria) bez nadzoru. Jeśli to konieczne należy stosować produkty przeciwsłoneczne z filtrem ochronnym, co najmniej SPF 15.

Leczenie dużymi dawkami retynoidów może powodować zmiany nastroju, w tym drażliwość, agresję i depresję.

Zaburzenia psychiczne

U pacjentów leczonych retynoidami o działaniu ogólnym, w tym acytretyną, zgłaszane były: depresja, nasilenie się depresji, lęk, wahania nastroju i zaburzenia psychiczne. Szczególna ostrożność konieczna jest u pacjentów z depresją w wywiadzie. Pacjenci powinni być monitorowani pod względem objawów depresji i w razie konieczności, kierowani na odpowiednie leczenie. Czujność rodziny lub przyjaciół może być pomocna w rozpoznaniu pogorszenia się stanu zdrowia psychicznego pacjenta.

Pacjenci z grupy wysokiego ryzyka:

U pacjentów z cukrzycą, alkoholików, otyłych, z czynnikami ryzyka chorób sercowo-naczyniowych lub zaburzeniem metabolizmu lipidów podczas leczenia acytretyną należy częściej kontrolować stężenie lipidów i (lub) glikemię oraz inne wskaźniki czynników ryzyka zaburzeń sercowo-naczyniowych, np. ciśnienie tętnicze krwi.

U pacjentów chorych na cukrzycę, retynoidy mogą poprawić lub pogorszyć tolerancję glukozy. Z tego względu na początku leczenia częściej niż zwykle musi być kontrolowane stężenie cukru we krwi.

U wszystkich pacjentów z grupy wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego, w przypadku gdy wskaźniki czynników ryzyka nie powrócą do wartości prawidłowych lub pogorszą się, należy rozważyć zmniejszenie dawki acytretyny lub przerwanie leczenia.

Po wprowadzeniu produktu do obrotu na całym świecie odnotowano bardzo rzadkie przypadki zespołu przeziębienia włośniczek/zespołu kwasu retynowego.

Po wprowadzeniu produktu do obrotu, na całym świecie odnotowano bardzo rzadkie przypadki złuszczonego zapalenia skóry.

Ważne informacje o niektórych substancjach pomocniczych produktu leczniczego Neotigason

Glukoza

Produkt leczniczy zawiera glukozę.

Pacjenci z zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy, nie powinni przyjmować tego produktu leczniczego.

Sód

Produkt leczniczy Neotigason zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na kapsułkę, to znaczy produkt uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Jednoczesne stosowanie metotreksatu, tetracyklin lub witaminy A i innych retinoidów z acytretyną jest przeciwwskazane, patrz punkt 4.3.

Środki lecznicze zawierające tylko małe dawki progesteronu (minipigułki) mogą być niewystarczająco skuteczną metodą antykoncepcyjną podczas leczenia acytretyną, patrz punkt 4.6. Nie obserwowano interakcji ze złożonymi z estrogenu i progesteronu doustnymi środkami antykoncepcyjnymi.

W badaniach przeprowadzonych u zdrowych ochotników, jednoczesne przyjmowanie pojedynczej dawki acytretyny z alkoholem prowadzi do powstania etretynatu, który jest silnie teratogeny. Mechanizm tego procesu metabolicznego nie został zdefiniowany, dlatego nie wiadomo, czy są możliwe inne interakcje.

W trakcie leczenia i przez 2 miesiące po zaprzestaniu terapii acytretyną kobietom w wieku rozrodczym nie wolno spożywać alkoholu (w napojach, żywności i lekach) - patrz punkt 4.4 i 5.2.

Jeśli acytretyna jest jednocześnie podawana z fenytoiną, należy pamiętać, że acytretyna częściowo zmniejsza zdolność wiązania fenytoiny z białkami. Znaczenie kliniczne tego działania nie jest jeszcze znane.

Dotychczas nie zaobserwowano interakcji acytretyny z innymi substancjami (np. digoksyną, cymetydyną).

Badania dotyczące działania acytretyny na wiązanie białek antykoagulantów typu kumaryny (warfaryna) nie wykazały żadnych interakcji.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym/Antykoncepcja u mężczyzn i kobiet

Acytretyna ma silne działanie teratogenne. Stosowanie acytretyny jest przeciwwskazane u kobiet, które mogłyby zajść w ciążę podczas leczenia lub w ciągu 3 lat po zakończeniu leczenia. Ryzyko urodzenia zdeformowanego dziecka jest wyjątkowo wysokie, jeśli acytretyna jest stosowana przed lub podczas ciąży, bez względu na to jak długo była przyjmowana i w jakiej dawce.

Acytretyna jest przeciwwskazana u każdej kobiety w wieku rozrodczym, jeśli nie są spełnione wszystkie poniżej wymienione warunki:

1. U pacjentki występują ciężkie zaburzenia rogowacenia skóry odporne na inne metody leczenia.
2. Pacjentka rozumie zalecenia lekarza i zobowiązuje się ich ściśle przestrzegać.
3. Pacjentka jest w stanie stosować skuteczne i niezawodne metody zapobiegania ciąży.
4. Jest absolutnie konieczne, aby każda pacjentka w wieku rozrodczym poddawana leczeniu acytretyną stosowała w sposób ciągły skuteczne metody zapobiegania ciąży (najlepiej dwie komplementarne metody), zaczynając od 4 tygodni przed rozpoczęciem leczenia, przez cały okres leczenia oraz przez 3 lata po zakończeniu leczenia acytretyną. Pacjentkę należy poinstruować, aby niezwłocznie skontaktowała się z lekarzem w przypadku podejrzenia ciąży.
5. Leczenie można rozpocząć dopiero w drugim lub trzecim dniu następnej, normalnej menstruacji.
6. Na początku leczenia, wynik testu ciążowego musi być negatywny (minimalna czułość 25 mIU/ml) i trzeba go wykonać do 3 dni przed podaniem pierwszej dawki. Podczas leczenia, testy ciążowe należy przeprowadzać co 28 dni. Do przepisania leku na wizytach kontrolnych

- konieczny jest negatywny wynik testu ciążowego wykonanego nie wcześniej niż 3 dni przed wizytą u lekarza. Po przerwaniu leczenia testy ciążowe należy wykonywać w odstępach 1-3 miesięcy przez okres 3 lat po przyjęciu ostatniej dawki.
7. Przed rozpoczęciem leczenia acytretyną lekarz musi poinformować szczegółowo pacjentkę w wieku rozrodczym o wszystkich środkach ostrożności, jakie należy przedsięwziąć, o ryzyku wystąpienia bardzo poważnych wad rozwojowych płodu oraz o możliwych konsekwencjach zajścia w ciążę w trakcie leczenia i w okresie do 3 lat po zakończeniu leczenia.
 8. Takie same skuteczne i nieprzerwanie stosowane metody antykoncepcyjne obowiązują w przypadku każdego ponownego leczenia, niezależnie od długości przerwy w leczeniu i muszą być kontynuowane przez 3 lata od zakończenia każdego cyklu leczenia.
 9. W przypadku wystąpienia ciąży, pomimo tych środków, istnieje wysokie ryzyko wystąpienia poważnych wad rozwojowych u płodu (np. wad twarzoczaszki, serca i naczyń lub wad rozwojowych ośrodkowego układu nerwowego, układu kostnego i wady grasicy) a częstość występowania poronień samoistnych jest zwiększona. Ryzyko to dotyczy szczególnie okresu leczenia i 2 miesięcy po zakończeniu leczenia. Przez okres 3 lat po zakończeniu leczenia acytretyną, ryzyko jest mniejsze (zwłaszcza u kobiet, które nie spożywają alkoholu), ale nie można go całkowicie wykluczyć ze względu na możliwość powstawania etretynatu.
 10. W trakcie leczenia i przez 2 miesiące po zaprzestaniu terapii acytretyną kobiety w wieku rozrodczym nie powinny spożywać alkoholu (w napojach, żywności i lekach) (patrz punkt 4.4 i 5.2).

Podstawową metodą antykoncepcji może być połączenie doustnego środka antykoncepcyjnego lub wkładki wewnątrzmacicznej z prezerwatywą lub diafragmą (kapturek dopochwowy). Nie zaleca się środków antykoncepcyjnych z małą dawką progesteronu (minipigułki) ze względu na możliwe zaburzenie działania antykoncepcyjnego.

W przypadku mężczyzn leczonych acytretyną, dostępne dane uzyskane w oparciu o stopień narażenia kobiety ciężarnej na acytretynę z nasienia i płynu nasiennego wskazują na minimalne, jeśli w ogóle, ryzyko działania teratogennego.

Ciąża

Acytretyna jest przeciwwskazana u kobiet w ciąży (patrz punkt 4.3).

Karmienie piersią

Acytretyny nie wolno podawać w okresie karmienia piersią (patrz punkt 4.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

W trakcie leczenia acytretyną zgłaszano przypadki pogorszenia widzenia w nocy (patrz punkt 4.8). Należy uprzedzić pacjentów o możliwości wystąpienia zaburzeń widzenia i ostrzec ich przed prowadzeniem pojazdów lub obsługiwaniem maszyn w nocy.

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane obserwowane są u większości pacjentów przyjmujących acytretynę. Działania niepożądane zazwyczaj ustępują po zmniejszeniu dawki lub po przerwaniu leczenia. Na początku leczenia czasami obserwuje się pogorszenie objawów łuszczycy.

Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi są objawy hiperwitaminozy A, tj. suchość ust, którą można złagodzić stosowaniem tłustej maści.

Działania niepożądane acytretyny, o których donoszono w badaniach klinicznych lub po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zostały uszeregowane poniżej zgodnie z systemem klasyfikacji organów i narządów oraz częstością występowania. Częstości zdefiniowano następująco:

Bardzo często ($\geq 1/10$)

Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

Niezbyt często ($\geq 1/1\,000$ do $< 1/100$)

Rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1\,000$)

Bardzo rzadko ($< 1/10\,000$)

Częstość nieznana (częstość nie może być ustalona na podstawie dostępnych danych)

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze Częstość nieznana	Zakażenie sromu i pochwy wywołane przez <i>Candida albicans</i>
Zaburzenia układu immunologicznego Częstość nieznana	Nadwrażliwość typu I
Zaburzenia psychiczne Częstość nieznana	Zmiany nastroju, zaburzenia psychiczne
Zaburzenia układu nerwowego Często Niezbyt często Rzadko Bardzo rzadko	Ból głowy Zawroty głowy Neuropatia obwodowa Łagodne nadciśnienie śródczaszkowe (patrz punkt 4.4)
Zaburzenia oka Bardzo często Niezbyt często Bardzo rzadko	Suchość lub zapalenie błon śluzowych (np. zapalenie spojówek, kseroftalmia), które może prowadzić do nietolerancji soczewek kontaktowych Niewyraźne widzenie Ślepota nocna (patrz punkt 4.4), wrzodziejące zapalenie rogówki
Zaburzenia ucha i błędnika Częstość nieznana	Zaburzenia słuchu, szumy uszne
Zaburzenia naczyniowe Częstość nieznana	Nagłe zaczerwienienie, zespół przeziąkania włosniczek/zespół kwasu retynowego
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia Bardzo często Częstość nieznana	Suchość i zapalenie błon śluzowych (np. krwawienie z nosa i zapalenie błony śluzowej nosa) dysfonia

Zaburzenia żołądka i jelit Bardzo często Często Niezbyst często Częstość nieznana	Suchość ust, pragnienie Zapalenie żołądka, zaburzenia przewodu pokarmowego (np. ból brzucha, biegunka, nudności, wymioty) Zapalenie dziąseł Zaburzenia smaku, krwawienie z odbytnicy
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych Niezbyst często Bardzo rzadko	Zapalenie wątroby Żółtaczka
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej Bardzo często Często Niezbyst często Częstość nieznana	Zapalenie czerwieni warg, świąd, łysienie, łuszczenie się skóry (na całym ciele, szczególnie na dłoniach i stopach) Osłabienie skóry, lepkość skóry, zapalenie skóry, nieprawidłowa struktura włosa, osłabienie paznokci, zanokcica, rumień Nadżerki w kącikach ust, pęcherzowe zapalenie skóry, nadwrażliwość na światło Ziarniniak ropotwórczy, madaroza (wypadanie rzęs), obrzęk naczyńioruchowy, pokrzywka, ścieńczenie skóry, złuszczone zapalenie skóry
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej Często Bardzo rzadko	Bóle mięśni i stawów Ból kości, egzostoza/narośl kostna (leczenie podtrzymujące może powodować progresję hiperostozy kręgosłupa oraz wystąpienie nowych zmian hiperostotycznych i zwapnień pozaszkieletowych, jakie zaobserwowano podczas długotrwałego leczenia systemowego retynoidami) (patrz punkt 4.4).
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania Często	Obrzęk obwodowy

Badania diagnostyczne Bardzo często	Nieprawidłowości w badaniach aktywności enzymów wątrobowych (przemijające, zwykle odwracalne zwiększenie aktywności aminotransferaz i fosfatazy alkalicznej (patrz punkt 4.4) Zaburzenia lipidów (podczas leczenia dużymi dawkami acytretyny, obserwowano odwracalne zwiększenie stężenia trójglicerydów i cholesterolu w surowicy, zwłaszcza u pacjentów z wysokimi czynnikami ryzyka i podczas leczenia długotrwałego (patrz punkt 4.4). Nie można wykluczyć zwiększonego ryzyka występowania miażdżycy w przypadku utrzymywania się tych warunków.
---	--

Dzieci

Istnieją nieliczne doniesienia o zmianach kostnych u dzieci, w tym przedwczesnym zarastaniu nasad kości, hiperostozie i zwapnieniach pozakostnych po długotrwałym leczeniu etretynatem, zmiany te mogą wystąpić również podczas leczenia acytretyną. Z tego względu należy ściśle monitorować parametry wzrostu i rozwoju kości u dzieci.

Pacjenci z cukrzycą

Retynoidy mogą poprawić lub pogorszyć tolerancję glukozy (patrz punkt 4.4).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: + 48 22 49 21 301, faks: + 48 22 49 21 309, strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>
 Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

W przypadku ostrego przedawkowania należy natychmiast odstawić acytretynę. Objawy przedawkowania acytretyny są takie same jak w przypadku ostrej hiperwitaminozy A, np. bóle, zawroty głowy, nudności lub wymioty, senność, rozdrażnienie i świąd. Podejmowanie innych działań jest zbędne ze względu na niską ostrą toksyczność preparatu.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwłuszczykowe do stosowania ogólnego z grupy retynoidów.
 Kod ATC: D 05 BB 02

Acytretyna jest syntetycznym, aromatycznym analogiem kwasu retynowego. Badania przedkliniczne tolerancji acytretyny potwierdziły brak istotnego działania mutagennego i rakotwórczego ani nie uzyskano żadnych dowodów na bezpośrednią hepatotoksyczność. Acytretyna wykazywała silne działania teratogenne u zwierząt. Badania kliniczne potwierdziły, że acytretyna w przypadku stosowania w łuszczycy i zaburzeniach rogowacenia skóry, doprowadza do normalizacji procesów

różnicowania i rogowacenia komórek skóry, natomiast działania niepożądane były na ogół tolerowane. Acytretyna działa wyłącznie objawowo, mechanizm jej działania jak dotąd jest niejasny.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Acytretyna osiąga maksymalne stężenie w osoczu po 1 do 4 godzinach od przyjęcia kapsułki produktu. Biodostępność doustnie podawanej acytretyny jest największa, gdy acytretyna jest przyjmowana podczas posiłku. Biodostępność pojedynczej dawki doustnej wynosi średnio około 60%, ale może różnić się znacznie u poszczególnych pacjentów (od 36% do 95%).

Dystrybucja

Acytretyna jest substancją o silnych właściwościach lipofilnych i łatwo penetruje do tkanek. Wiąże się z białkami w ponad 99%. W badaniach na zwierzętach wykazano, że acytretyna przenika przez łożysko w ilościach mogących wywoływać wady rozwojowe płodu. Ze względu na właściwości lipofilne acytretyny można także założyć, że przechodzi w znaczących ilościach do mleka matki.

Metabolizm

Acytretyna jest metabolizowana poprzez izomeryzację do 13-cis-izomeru (cis-acytretyny) oraz przez glukuronidację i odłączenie części łańcucha bocznego.

Wydalenie

Badania pacjentów w wieku od 21 do 70 lat wykazały, że okres półtrwania acytretyny w organizmie w fazie eliminacji wynosi około 50 godzin, a 60 godzin jej głównego metabolitu cis-acytretyny, także wykazującej działanie teratogenne. Na podstawie obserwowanych najdłuższych okresów półtrwania dla acytretyny (96 godzin) i dla cis-acytretyny (123 godziny) oraz przyjmując liniowy schemat eliminacji można przewidywać, że ponad 99% preparatu jest wydalone z organizmu w ciągu 36 dni po zakończeniu długotrwałej terapii. Stężenie acytretyny oraz cis-acytretyny w osoczu zmniejszało się do wartości poniżej progu czułości oznaczenia (<6 ng/ml) w ciągu 36 dni od zakończenia leczenia. Acytretyna jest wydalana z organizmu wyłącznie w postaci metabolitów, w równych ilościach z moczem i z żółcią.

UWAGA

Badania kliniczne wykazały, że jednoczesne podawanie acytretyny i spożywanie alkoholu może prowadzić do tworzenia się etretynatu. Ze względu na silne działanie teratogenne etretynatu i okres półtrwania etretynatu w fazie eliminacji 120 dni, przez 3 lata po zakończeniu leczenia acytretyną należy stosować skuteczne metody zapobiegania ciąży.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Brak danych.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Neotigason, kapsułki, 10 mg:

Żelatyna

Glukoza ciekła suszona rozpyłowo

Sodu askorbinian

Celuloza mikrokrystaliczna

Skład otoczki kapsułki:

Korpus kapsułki:

Tytanu dwutlenek (E 171)

Żelatyna

Wieżko kapsulki:

Żelaza tlenek czarny (E 172)
Żelaza tlenek żółty (E 172)
Żelaza tlenek czerwony (E 172)
Tytanu dwutlenek (E 171)
Żelatyna

Tusz:

Szelak
Alkohol izopropylowy
Alkohol N-butyłowy
Glikol propylenowy
Amonu wodorotlenek
Żelaza tlenek czarny (E 172)

Neotigason, kapsulki, 25 mg:

Żelatyna
Glukoza ciekła suszona rozpyłowo
Sodu askorbinian
Celuloza mikrokrystaliczna

Skład otoczki kapsulki:

Korpus kapsulki:

Żelaza tlenek żółty (E 172)
Tytanu dwutlenek (E 171)
Żelatyna

Wieżko kapsulki:

Żelaza tlenek czarny (E 172)
Żelaza tlenek żółty (E 172)
Żelaza tlenek czerwony (E 172)
Tytanu dwutlenek (E 171)
Żelatyna

Tusz:

Szelak
Alkohol izopropylowy
Alkohol N-butyłowy
Glikol propylenowy
Amonu wodorotlenek
Żelaza tlenek czarny (E 172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

Produktu Neotigason nie należy stosować po upływie terminu ważności podanego na opakowaniu.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze nie wyższej niż 25°C, w oryginalnym opakowaniu.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z folii Al/PVC/PVDC, umieszczone w tekturowym pudełku.
Jedno opakowanie zawiera 30 kapsułek lub 100 kapsułek.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Brak szczególnych wymagań.

**7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE
NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Actavis Group PTC ehf.
Dalshraun 1
220 Hafnarfjörður
Islandia

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Neotigason, kapsułki, 10 mg: Pozwolenie nr R/6970
Neotigason, kapsułki, 25 mg: Pozwolenie nr R/6969

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 29.04.2008
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 05.03.2012

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Wrzesień 2024 r.