

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: glukoza

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Ciężkie postacię łuszczycy, takie jak:

- łuszczycy erytrodermicznej,
- uogólnionej lub miejscowej łuszczycy krostkowej.

Ciężkie zaburzenia rogowacenia skóry, takie jak:

- 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 retinoidów 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 po 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 po 25 mg) na dobę.

U pacjentów z *łuszczycą*, po uzyskaniu znaczącej poprawy leczenie można przerwać. W razie kolejnego zaostrzenia 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 to być nawet poniżej 20 mg/dobę i nie powinna ona przekraczać 50 mg/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/dobę.

Dawka podtrzymująca powinna być ustalona na najniższym możliwym poziomie, ze względu na możliwość wystąpienia długotrwałych działań niepożądanych.

Leczenie w skojarzeniu z innymi lekami

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

Sposób podawania

Podanie doustne

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

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą 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 2 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 trakcie 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 innymi retinoidami, jest przeciwwskazane ze względu na ryzyko wystąpienia hiperwitaminozy A (patrz punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Pełna informacja dla pacjenta odnośnie ryzyka teratogennego i absolutnego zapobiegania ciąży powinna być przekazana przez lekarza wszystkim pacjentom, zarówno mężczyznom jak i kobietom. Badania kliniczne wykazały, że równoczesne przyjmowanie acytretyny i etanolu może powodować powstawanie etretynatu. Etetrynat jest wysoce teratogenny i ma dłuższy niż acytretyna okres półtrwania (około 120 godzin). Kobietom w wieku rozrodczym nie wolno spożywać alkoholu (w napojach, jedzeniu i lekach) w trakcie leczenia acytretyną i przez dwa miesiące po zakończeniu leczenia. Przez 2 lata po zakończeniu leczenia acytretyną należy stosować skuteczne metody zapobiegania ciąży i wykonywać testy ciążowe (patrz punkt 4,6 i 5.2).

Kobietom w wieku rozrodczym nie wolno podawać krwi od pacjentów leczonych acytretyną. Dlatego też zabronione jest oddawanie krwi przez pacjentów leczonych acytretyną podczas leczenia i przez 2 lata po zakończeniu leczenia acytretyną.

Ze względu na ryzyko powstawania wad rozwojowych, produktu leczniczego nie wolno przekazywać innym pacjentom. Niezużyty lub przeterminowany produkt leczniczy należy zwrócić do apteki w celu zniszczenia.

Przed rozpoczęciem terapii preparatem Neotigason oraz co 1 - 2 tygodnie w ciągu pierwszych dwóch miesięcy, następnie co 3 miesiące przez cały okres leczenia należy monitorować czynność wątroby. W przypadku nieprawidłowych wyników, należy kontrolować co tydzień. Jeśli czynność wątroby nie powraca do normy lub nadal się pogarsza, leczenie musi być przerwane. W takich przypadkach zalecane jest kontrolowanie czynności wątroby przez co najmniej trzy 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 potem co 3 miesiące w trakcie leczenia.

W trakcie leczenia acytretyną zgłaszano przypadki pogorszenia widzenia w nocy. Pacjenci powinni zostać uprzedzeni o możliwości wystąpienia zaburzeń widzenia i ostrzeżeni przed prowadzeniem pojazdów lub obsługiwaniem maszyn w nocy. Wszystkie zaburzenia widzenia powinny być uważnie monitorowane (patrz pkt 4.8).

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

U pacjentów dorosłych, zwłaszcza w pacjentów w podeszłym wieku, podczas długotrwałego leczenia acytretyną, należy prowadzić stosowne badania okresowe w kierunku możliwych problemów z kostnieniem (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 przedwczesnym zrastaniu nasad kości, hiperostozie i zwapnieniach pozakostnych po długotrwałym leczeniu etretynatem; zmiany te mogą wystąpić również podczas leczenia dzieci acytretyną. Dlatego u dzieci muszą być ściśle monitorowane parametry wzrostu i rozwoju kości.

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

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

Pacjenci z grupy wysokiego ryzyka:

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

U pacjentów chorych na cukrzycę, retynoidy mogą albo poprawić, albo pogorszyć tolerancję glukozy. Dlatego też, stężenie cukru we krwi musi być kontrolowane na początku leczenia częściej niż zwykle. U wszystkich pacjentów z grupy wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego, gdzie wskaźniki czynników ryzyka nie powrócą do wartości prawidłowych lub pogorszą się, należy rozważyć zmniejszenie dawki acytretyny lub przerwanie leczenia.

Zawartość glukozy:

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

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

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

Produkty lecznicze zawierające tylko niskie 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 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. Należy wziąć to pod uwagę podczas leczenia kobiet w wieku rozrodczym (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 kobiet i mężczyzn

Acytretyna ma silne działanie teratogenne. Stosowanie acytretyny jest przeciwwskazane u kobiet, które mogłyby zajść w ciążę podczas leczenia lub w ciągu 2 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 występuje ciężka postać łuszczycy lub ciężkie zaburzenie 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, podczas całego okresu leczenia oraz przez 2 lata po zakończeniu leczenia acytretyną. Pacjentkę należy poinstruować, aby niezwłocznie skontaktowała się z lekarzem w przypadku podejrzenia ciąży.
5. Terapię można rozpocząć dopiero w 2-3 dniu następnej, normalnej menstruacji.
6. Na początku leczenia, wynik testu ciążowego musi być negatywny (minimalna czułość 25 mIU/ml) i należy przeprowadzić go 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 przeprowadzonego nie wcześniej niż 3 dni przed wizytą u lekarza. Po przerwaniu leczenia testy ciążowe należy przeprowadzać w odstępach 1-3 miesięcy przez okres 2 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 bardzo poważnych wad płodu w przypadku ich nieprzeprzegania oraz możliwych konsekwencjach zajścia w ciążę w trakcie leczenia i w czasie do 2 lat po zakończeniu leczenia.
8. Takie same skuteczne i nieprzerwanie stosowane metody antykoncepcyjne obowiązują w przypadku każdego ponownego leczenia, niezależnie od długości przerwy w terapii i muszą być kontynuowane przez 2 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 2 lat po zakończeniu leczenia acytretyną, ryzyko jest mniejsze (zwłaszcza u kobiet, które nie spożywają alkoholu), ale nie można jego całkowicie wykluczyć ze względu na możliwość powstawania etretynatu.
10. Pacjentka musi unikać spożywania alkoholu podczas leczenia i przez 2 miesiące po zakończeniu leczenia (patrz punkt 4.4 i 4.5).

Podstawowa metoda antykoncepcji to połączenie doustnego środka antykoncepcyjnego lub wkładki wewnątrzmacicznej razem 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). Pacjenci powinni zostać uprzedzeni o możliwości wystąpienia zaburzeń widzenia i ostrzeżeni 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 wymienione poniżej przy użyciu systemu klasyfikacji organów i narządów oraz częstości występowania. Częstości zdefiniowano następująco:

Bardzo często ($\geq 1/10$)

Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

Niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)

Rzadko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$)

Bardzo rzadko ($< 1/10000$)

Nieznana (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 nerwowego Często Niezbyt często Rzadko Bardzo rzadko	Ból głowy Zawroty głowy Neuropatia obwodowa Łagodne nadciśnienie śródczaszkowe (patrz punkt 4.4)
Zaburzenie 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 Ślepotą nocną (patrz punkt 4.4), wrzodziejące zapalenie rogówki
Zaburzenie ucha i błędnika Częstość nieznana	Zaburzenia słuchu, szumy uszne
Zaburzenia naczyniowe Częstość nieznana	Uderzenia gorąca
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia Bardzo często	Suchość i zapalenie błon śluzowych (np. krwawienie z nosa i zapalenie błony śluzowej nosa)
Zaburzenia żołądka i jelit Bardzo często Często	Suchość ust, pragnienie Zapalenie żołądka, zaburzenia przewodu pokarmowego (np. ból brzucha, biegunka,

Niezbyt często Częstość nieznana	nudności, wymioty) Zapalenie dziąseł Zaburzenia smaku, krwawienie z odbytnicy
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych Niezbyt często Bardzo rzadko	Zapalenie wątroby Żółtaczką
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej Bardzo często Często Niezbyt często Częstość nieznana	Zapalenie czerwieni warg, świąd, łysienie, łuszczenie się skóry (na całym ciele, szczególnie na dłoniach i stopach) Osłabienie naskórka, wilgotna skóra, zapalenie skóry, nieprawidłowa struktura włosa, osłabienie paznokci, zanokcica, rumień Nadżerki w kąciakach ust, pęcherzowe zapalenie skóry, nadwrażliwość na światło Ziarniniak ropotwórczy
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej Często Bardzo rzadko	Bóle mięśni i stawów Ból kości, chrząstki (leczenie podtrzymujące może powodować progresję hiperostozy kostnej oraz wystąpienie nowych zmian hiperostotycznych i zwapnień pozaszkieletowych, jakie zaobserwowano podczas długotrwałego leczenia systemowego retinoidami) (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 wysokimi dawkami acytretyny, obserwowane 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 zrastaniu nasad kości, hiperostozie i zwapnieniach pozakostnych po długotrwałym leczeniu etretynatem, zmiany te mogą wystąpić również podczas leczenia dzieci acytretyną. Dlatego u dzieci muszą być ściśle monitorowane parametry wzrostu i rozwoju kości.

Pacjenci z cukrzycą

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

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 przeciwłuszczycowe 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 hepatoksyczność. 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 preparatu. Biodostępność preparatu 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 35% 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 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-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 (96 godzin dla acytretyny i 123 godziny dla cis-acytretyny) oraz przyjmując liniowy schemat eliminacji można przewidywać, że ponad 99% preparatu jest wydalane 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

W badaniach u zdrowych ochotników, jednoczesne podawanie pojedynczej dawki acytretyny z etanolem prowadziło do tworzenia się etretynatu. Było to wcześniej obserwowane *in vitro*. Ostatnie wyniki badań wskazują, że u niektórych pacjentów leczonych acytretyną również obserwowano powstawanie etretynatu. Do czasu pełnego wyjaśnienia tego zjawiska, należy brać pod uwagę farmakokinetyczne właściwości etretynatu. Ponieważ okres półtrwania etretynatu w fazie eliminacji wynosi 120 dni, przez 2 lata po zakończeniu leczenia acytretyną należy stosować skuteczne metody zapobiegania ciąży.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

-

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, żelatyna

- wieczko kapsułki:

żelaza tlenek czarny, żelaza tlenek żółty, żelaza tlenek czerwony, tytanu dwutlenek, żelatyna.

Tusz:

szelak, alkohol izopropylowy, alkohol N-butyłowy, glikol propylenowy, amonu wodorotlenek, tlenek żelaza czarny.

Neotigason kapsułki, 25 mg:

żelatyna,
glukoza ciekła suszona rozpyłowo,
sodu askorbinian,
celuloza mikrokrystaliczna

skład otoczki kapsułki:

- korpus kapsułki:

żelaza tlenek żółty, tytanu dwutlenek, żelatyna

- wieczko kapsułki:

żelaza tlenek czarny, żelaza tlenek żółty, żelaza tlenek czerwony, tytanu dwutlenek, żelatyna.

Tusz:

szelak, alkohol izopropylowy, alkohol N-butyłowy, glikol propylenowy, amonu wodorotlenek, tlenek żelaza czarny.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

Preparatu Neotigason nie należy stosować po upływie daty ważności podanej na opakowaniu.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

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 100 kapsułek (10 blisterów po 10 kapsułek).

6.6 Instrukcja dotycząca przygotowania produktu leczniczego do stosowania i usuwania jego pozostałości

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Actavis Group PTC ehf.
Reykjavíkurvegi 76-78
IS-220 Hafnarfjörður
Islandia

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(-Ń) 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 / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

29.04.2008

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO