

sp.zn. suks19355/2024

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Neotigason 10 mg tvrdé tobolky

Neotigason 25 mg tvrdé tobolky

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Neotigason 10 mg: jedna tobolka obsahuje acitretinum 10 mg.

Neotigason 25 mg: jedna tobolka obsahuje acitretinum 25 mg.

Pomocná látka se známým účinkem: tekutá glukosa usušená rozprášením (viz bod 4.4).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1

3. LÉKOVÁ FORMA

Tvrdá tobolka

Popis přípravku:

10 mg: tvrdé, želatinové neprůhledné tobolky, obsahující žlutý prášek, vel. 4, se spodní částí bílou s potiskem „10“ a vrchní částí hnědou.

25 mg: tvrdé, želatinové neprůhledné tobolky, obsahující žlutý prášek, vel. 1, se spodní částí béžovožlutou s potiskem „25“ a vrchní částí hnědou.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Léčba závažných poruch keratinizace kůže, které jsou rezistentní na konvenční terapii:

- těžké formy psoriázy, především erythrodermatózní nebo pustulózní forma
- palmoplantární keratoderma
- palmoplantární pustulóza
- kongenitální ichtyóza
- folikulární keratóza (Darierova choroba)
- pityriasis rubra pilaris
- lichen ruber planus kůže a sliznice.

4.2 Dávkování a způsob podání

Přípravek Neotigason mají předepisovat pouze lékaři, především dermatologové, kteří mají zkušenosti se systémovými retinoidy a správně vnímají teratogenní riziko přípravku Neotigason. Viz bod 4.6.

Dávkování

Dávkování acitretinu musí být individuálně upraveno vzhledem k rozdílům v absorpci a rychlosti jeho metabolismu. Tobolky mají být užívány přednostně jednou denně s jídlem nebo mlékem, nerozkousané.

U žen ve fertilním věku lze terapii zahájit teprve 2. až 3. den menstruace. Následující informace slouží jako vodítko pro dávkování:

Dospělí

Úvodní dávka 25 (tj. 1 tobolka 25 mg) nebo 30 mg (tj. 3 tobolky 10 mg) po dobu 2 - 4 týdnů může přinést uspokojivý terapeutický výsledek. V některých případech může být nezbytné zvýšit dávku až na maximum 75 mg denně (tj. 3 tobolky 25 mg). Tato maximální dávka nemá být překročena.

Podávání udržovací dávky závisí na hodnocení klinického výsledku a snášenlivosti. Ve většině případů podávání udržovací denní dávky 30 mg dalších 6 - 8 týdnů přináší optimální terapeutické výsledky v léčbě psoriázy. U poruch keratinizace je udržovací dávka obvykle nutná, ale má být tak nízká jak je to možné. Může být méně než 20 mg denně a neměla by přesáhnout 30 mg denně.

Terapie může být ukončena u pacientů s psoriázou, jejichž léze se uspokojivě zhojily. Relapsy mohou být léčeny výše popsáním způsobem. Dlouhodobá léčba se u psoriázy nedoporučuje. Zkušenosti jsou s trváním léčby do dvou let.

Pediatrická populace

S ohledem na možné těžké vedlejší účinky spojené s dlouhodobou léčbou acitretinem, má být pečlivě porovnáno riziko nežádoucích účinků s terapeutickým přínosem léčby. Acitretin má být použit pouze v případech, kdy je onemocnění rezistentní na všechny alternativní terapie.

Velikost dávky je závislá na tělesné váze. Doporučovaná denní dávka je 0,5 mg/kg. V některých případech je po omezenou dobu doporučována i vyšší dávka - až 1 mg/kg denně, ale maximálně 35 mg denně. Vzhledem k možným dlouhodobým nežádoucím účinkům má být udržovací dávka tak nízká, jak je to jen možné, obvykle 0,1 mg/kg/den, ne však více než 0,2 mg/kg/den.

Kombinovaná léčba

Pokud je přípravek Neotigason používán v kombinaci s jiným typem terapie, je možné s ohledem na individuální reakci pacienta dávku přípravku Neotigason snížit. Standardní lokální terapie při současné terapii přípravkem Neotigason může pokračovat.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1 nebo na jiné retinoidy.
- **Přípravek Neotigason je vysoce teratogenní a nesmí být užíván těhotnými ženami. To samé platí pro ženy ve fertilním věku, které musí nutně používat antikoncepci 4 týdny před léčbou, během léčby a po dobu tří let po ukončení léčby (viz bod 4.6).**
- Kojení.
- Těžká porucha funkce jater.
- Těžká porucha funkce ledvin.
- Chronicky zvýšené hodnoty krevních lipidů.
- Současné podávání acitretinu s tetracykliny může způsobit zvýšení nitrolebního tlaku, proto je tato kombinace kontraindikována (viz bod 4.5).
- Bylo popsáno zvýšení rizika vzniku hepatitidy jako výsledku kombinovaného použití methotrexátu a etretinátu. Proto je kombinace methotrexátu s acitretinem rovněž kontraindikována (viz bod 4.5).

- Současné podávání acitretinu a vitaminu A, nebo jiných retinoidů je kontraindikováno vzhledem k riziku vzniku hypervitaminózy A (viz bod 4.5).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Teratogenní účinky

Přípravek Neotigason je silný lidský teratogen, který velmi často způsobuje těžké a život ohrožující vrozené vady.

Přípravek Neotigason je přísně kontraindikován u:

- těhotných žen;
- žen ve fertilním věku, pokud nejsou splněny všechny podmínky programu prevence početí (PPP).

Program prevence početí

Tento léčivý přípravek je TERATOGENNÍ.

Acitretin je kontraindikován u žen, které mohou otěhotnět, pokud nejsou splněny všechny následující podmínky programu prevence početí (PPP):

- léčba závažných poruch keratinizace kůže, které jsou rezistentní na konvenční terapii:
 - těžké formy psoriázy, především erythrodermatózní nebo pustulózní forma
 - palmoplantární keratoderma
 - palmoplantární pustulóza
 - kongenitální ichthyóza
 - folikulární keratóza (Darierova choroba)
 - pityriasis rubra pilaris
 - lichen ruber planus kůže a sliznice.
- (viz bod 4.1 „Terapeutické indikace“);
- u všech pacientek je nutno posoudit možnost otěhotnění;
- pacientka chápe riziko teratogenity;
- pacientka chápe nutnost přísného sledování v měsíčních intervalech;
- pacientka chápe a uznává nutnost účinné antikoncepce používané bez přerušení po dobu 1 měsíce před zahájením léčby, po celou dobu léčby a 3 roky po ukončení léčby. Je třeba používat alespoň jednu vysoce účinnou metodu antikoncepce (tj. ve formě nezávislé na uživateli) nebo dvě doplňkové formy antikoncepce závislé na uživateli.
- při výběru způsobu antikoncepce je v každém případě potřeba posoudit individuální okolnosti a zapojit pacientku do diskuse, aby se zajistila její spoluúčast a dodržování zvolených opatření;
- veškeré pokyny týkající se účinné antikoncepce musí dodržovat i pacientky s amenoreou;
- pacientka je informována a chápe možné následky otěhotnění a nutnost rychlé konzultace v případě potenciálního těhotenství nebo rizika otěhotnění;
- pacientka chápe nutnost pravidelných těhotenských testů a souhlasí s jejich provedením před zahájením léčby a v jejím průběhu ideálně v měsíčních intervalech a pravidelně v 1-3měsíčních intervalech po dobu 3 let od ukončení léčby;
- pacientka potvrzuje, že je obeznámena s riziky a nezbytnými opatřeními v souvislosti s užíváním acitretinu.

Tyto podmínky se vztahují rovněž na ženy, které nejsou v současné době sexuálně aktivní, pokud ovšem předepisující lékař na základě přesvědčivých důvodů neusoudí, že riziko otěhotnění neexistuje.

Předepisující lékař musí zajistit, aby:

- pacientka dodržovala výše uvedené podmínky k zabránění početí a potvrdila, že dostatečně porozuměla všem požadavkům;
- pacientka souhlasila se všemi výše uvedenými podmínkami;
- pacientka rozumí tomu, že musí důsledně a správně používat jednu vysoce účinnou metodu antikoncepce (tj. ve formě nezávislé na uživateli) nebo dvě doplňkové formy antikoncepce závislé na uživateli nejméně 1 měsíc před zahájením léčby a v používání účinné antikoncepce pokračovat během léčby a nejméně 3 roky po ukončení léčby;
- výsledky těhotenských testů před zahájením léčby, během léčby a pravidelně v 1-3měsíčních intervalech po dobu 3 let od ukončení léčby byly negativní. Datum a výsledky těhotenských testů musí být dokumentovány.

Pokud žena léčená přípravkem Neotigason otěhotní, léčba musí být zastavena a pacientka předána odborníkovi na teratologii, aby posoudil riziko a poskytl doporučení.

Antikoncepce

Pacientkám musí být poskytnuty srozumitelné informace o prevenci těhotenství, a pokud nepoužívají účinnou antikoncepci, musí jim být poskytnuta doporučení týkající se antikoncepce. Není-li předepisující lékař schopen takové informace poskytnout, musí být pacientka předána příslušnému odborníkovi.

Minimálním požadavkem je, aby pacientky ve fertilním věku používaly alespoň jednu vysoce účinnou metodu antikoncepce (tj. ve formě nezávislé na uživateli) nebo dvě doplňkové formy antikoncepce závislé na uživateli. Antikoncepci je nutné používat nejméně 1 měsíc před zahájením léčby, během léčby a dále alespoň 3 roky po ukončení léčby acitretinem, a to i v případě pacientek s amenoreou.

Při výběru způsobu antikoncepce je v každém případě nutné posoudit individuální okolnosti a zapojit pacientku do diskuse, aby se zajistila její spoluúčast a dodržování zvolených opatření.

Těhotenské testy

V souladu s místní praxí se doporučuje pod lékařským dohledem provádět těhotenské testy s minimální citlivostí 25 mIU/ml, a to následujícím způsobem.

Před zahájením léčby

Alespoň jeden měsíc poté, co pacientka začala používat antikoncepci, a krátce (nejlépe několik dní) před prvním předepsáním léku se pacientka musí podrobit těhotenskému testu pod lékařským dohledem. Test musí potvrdit, že pacientka není v době zahájení léčby acitretinem těhotná.

Kontrolní návštěvy

Kontrolní návštěvy musí být plánovány v pravidelných intervalech, nejlépe jednou za měsíc. Nutnost provádění opakovaného měsíčního těhotenského testu pod lékařským dohledem v měsíčních intervalech včetně zhodnocení sexuální aktivity pacientky a nedávné menstruační anamnézy (abnormální menstruace, vynechání menstruace nebo amenorea) a způsobu antikoncepce je nutno stanovit v souladu s místní praxí. Je-li to nutné, je třeba následné těhotenské testy provádět v den kontroly u lékaře či během 3 dnů před návštěvou u předepisujícího lékaře.

Ukončení léčby

Pacientky musí po dobu 3 let od ukončení léčby podstupovat těhotenské testy v pravidelných 1-3měsíčních intervalech.

Omezení při předepisování a vydávání léčivého přípravku

U žen ve fertilním věku nemá předepsaná velikost balení přípravku Neotigason v ideálním případě přesáhnout 30 dní léčby, aby se zajistilo pravidelné sledování včetně těhotenských testů. Těhotenský test, předepsání přípravku Neotigason a jeho výdej mají v ideálním případě proběhnout ve stejný den.

Tato měsíční kontrola umožní kontrolu pravidelného provádění těhotenských testů a sledování a zajistí, že pacientka není před předepsáním dalšího cyklu léčby těhotná.

Pacienti mužského pohlaví

Dostupné údaje naznačují, že maternální expozice ze spermatu pacientů užívajících přípravek Neotigason není tak vysoká, aby ji bylo možno dávat do souvislosti s teratogenními účinky přípravku Neotigason. Mužské pacienty je nutné upozornit, že přípravek nesmí nikomu poskytovat, zejména ne ženám.

Další opatření

Pacienti musí být poučeni, že tento léčivý přípravek nesmí nikdy poskytovat dalším osobám a že všechny nepoužité tobolky je na konci léčby nutné vrátit do lékárny.

V průběhu léčby a 3 roky po vysazení přípravku Neotigason nesmí pacienti darovat krev vzhledem k potenciálnímu riziku pro plod těhotných žen, kterým by byla transfuze podána.

Edukační materiály

Z důvodu zamezení možnosti expozice plodu acitretinu poskytne držitel rozhodnutí o registraci předepisujícím lékařům, lékárníkům a pacientům edukační materiály obsahující upozornění na očekávané teratogenní účinky acitretinu, doporučení ohledně antikoncepce před začátkem terapie a poučení o nutnosti těhotenských testů.

Lékař musí všem pacientům, mužům i ženám, poskytnout úplné informace o riziku teratogenity a přísných antikoncepčních opatřeních, tak jak jsou uvedeny v programu prevence početí (PPP).

Klinické údaje ukazují, že současné užití acitretinu a alkoholu může vést ke vzniku etretinátu. Etretinát je vysoce teratogenní a má delší poločas (přibližně 120 dní) než acitretin. Mechanismus tohoto metabolického pochodu nebyl dosud objasněn, a tak není známo, zda se na něm nepodílí nějaké další látky. Ženy ve fertilním věku proto nesmí konzumovat alkohol (v nápojích, potravinách nebo lécích) během léčby acitretinem a ještě 2 měsíce po ukončení této léčby. Antikoncepční opatření a těhotenské testy se též musí provádět 3 roky po ukončení léčby acitretinem (viz body 4.6 a 5.2).

Vzhledem k riziku malformací plodu se nesmí léčivý přípravek dát jiným osobám. Nepoužitelné nebo expirované léčivé přípravky je třeba vrátit do lékárny k jejich likvidaci. Jaterní funkce mají být kontrolovány před započítím terapie acitretinem, v prvních 2 měsících od začátku terapie týdně nebo každý druhý týden a dále každý třetí měsíc během léčby. Pokud se v jaterních testech objeví patologické hodnoty, mají být tyto testy prováděny v týdenních intervalech. Jestliže se výsledky jaterních testů nevrací k normálním hodnotám nebo se dokonce zhorší, musí být terapie přípravkem Neotigason přerušena. V takovém případě je nutné pokračovat ve sledování jaterních funkcí po další tři měsíce (viz bod 4.8).

Sérový cholesterol a sérové triacylglyceroly (hodnoty získané nalačno) musí být kontrolovány před zahájením léčby, jeden měsíc po zahájení léčby a dále každé 3 měsíce během léčby. Léčba acitretinem má být ukončena v případě hypertriacylglycerolemie s nekontrolovatelnými hladinami nebo v případě, že se vyskytnou příznaky pankreatitidy.

Při léčbě acitretinem bylo hlášeno zhoršené noční vidění. Pacienti mají být poučeni o tomto možném problému a opatrnosti, které je zapotřebí, pokud budou řídit nebo obsluhovat jakékoli vozidlo v noci. Problémy s viděním mají být pečlivě sledovány (viz bod 4.8).

Vzácně byly zaznamenány případy benigní intrakraniální hypertenze. U pacientů se závažnou bolestí hlavy, nauzeou, zvracením a poruchami vidění je třeba okamžitě ukončit léčbu acitretinem a poslat je k neurologickému vyšetření a péči (viz bod 4.8).

U dospělých pacientů, zvláště starších, při dlouhodobém podávání acitretinu je vhodné periodicky provádět příslušná vyšetření zaměřená na možné poruchy osifikace páteře, dlouhých kostí a kostí rukou a nohou (viz bod 4.8). Pokud takové poruchy vzniknou, má lékař společně s pacientem zvážit pokračování v léčbě s ohledem na riziko vyplývající z terapie oproti jejímu přínosu pro pacienta.

U dětí byly vzácně zaznamenány změny kostí, včetně předčasného uzavření epifyzeální štěrbin, kosterní hyperostózy a extraoseální kalcifikace po dlouhodobé léčbě etretinátem, tyto účinky lze předpokládat též u acitretinu. U dětí musí být proto pečlivě sledovány růstové parametry a vývoj kostí.

Je třeba zdůraznit, že v současné době nejsou známy všechny následky dlouhodobého podávání acitretinu.

Účinky UV záření jsou při léčbě retinoidy zvýšeny; pacienti léčení přípravkem Neotigason nemají proto pobývat delší čas na slunci a nemají používat bez dohledu horské slunce. Pokud je to nezbytné, mají se používat ochranné přípravky proti slunečnímu záření s vysokým ochranným faktorem, alespoň SPF 15.

Pacienti s vysokým rizikem

U pacientů s diabetem, abúzem alkoholu, obezitou, přítomností kardiovaskulárních rizikových faktorů nebo poruchami metabolismu lipidů, kteří podstupují léčbu acitretinem, je nutné provádět častější kontroly hodnot lipidů v séru, a/nebo glykémie a dalších ukazatelů kardiovaskulárního rizika, např. krevního tlaku.

U pacientů s diabetem mohou retinoidy zlepšit nebo zhoršit glukózovou toleranci. Koncentrace glukózy musí být proto monitorována častěji než je běžné v počátečním stádiu léčby.

U všech pacientů, kde se indikátory kardiovaskulárního rizika nevracejí k normě nebo se dále zhoršují, je třeba zvážit snížení dávky nebo vysazení acitretinu.

V rámci celosvětového postmarketingového sledování byly velmi vzácně hlášeny případy „Capillary Leak“ syndromu/ syndromu kyseliny retinové.

V rámci celosvětového postmarketingového sledování byly velmi vzácně hlášeny případy exfoliativní dermatitidy.

Psychiatrické poruchy

U pacientů léčených systémovými retinoidy včetně acitretinu byly hlášeny deprese, zhoršení depresí, úzkost a změny nálady. Zvláštní péči je nutno věnovat pacientům s depresí v anamnéze. Pacienti musí být sledováni pro výskyt známek deprese a v případě nutnosti léčení odpovídajícím způsobem.

Povědomí mezi rodinnými příslušníky nebo přáteli může napomoci odhalit případy zhoršení duševního zdraví.

Přípravek obsahuje glukosu. Pacienti se vzácnou malabsorpcí glukosy a galaktosy nemají tento léčivý přípravek užívat.

Přípravek Neotigason obsahuje sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tvrdé tobolce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Současné podávání methotrexátu, tetracyklinů nebo vitaminu A a jiných retinoidů s acitretinem je kontraindikováno (viz bod 4.3).

Účinek mikrodávek přípravků s obsahem progesteronu (minipilulky) může být nedostatečnou metodou antikoncepce během současné léčby acitretinem (viz bod 4.6). Z tohoto důvodu by mikrodávky progesteronu nebo “minipilulky” neměly být užívány zároveň s acitretinem. Interakce s kombinovanými perorálními antikoncepčními přípravky estrogen/progesteron nebyly pozorovány.

Ve studii se zdravými dobrovolníky vedlo současné užití jednotlivé dávky acitretinu s alkoholem ke vzniku etretinátu, který je vysoce teratogenní. Mechanismus tohoto metabolického procesu nebyl definován, není proto jasné, zdali jsou též možné interakce s jinými chemickými látkami. Proto ženy ve fertilním věku během léčby acitretinem a ještě po dobu 2 měsíců po skončení léčby nesmí konzumovat alkohol (v nápojích, potravinách nebo lécích) (viz body 4.4 a 5.2).

Při současné léčbě acitretinu s fenytoinem je třeba brát v úvahu, že acitretin částečně redukuje vazbu fenytoinu na bílkoviny plazmy. Klinický význam tohoto účinku není dosud znám.

Klinické interakce acitretinu a dalších látek (jako je digoxin, cimetidin) dosud nebyly zaznamenány.

Při zkoumání účinku acitretinu na proteinovou vazbu antikoagulancií kumarinového typu (warfarin) nebyly zjištěny interakce.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku/Antikoncepce u mužů a žen

Acitretin je vysoce teratogenní. Jeho použití je kontraindikováno u žen, které mohou otěhotnět během léčby nebo do tří let po skončení léčby. Riziko narození poškozeného dítěte je zvláště vysoké, pokud je acitretin podáván před nebo během těhotenství, bez ohledu na velikost dávky a dobu podávání. Působení acitretinu na plod znamená vždy riziko vrozených malformací.

Těhotenství

Acitretin je u těhotných žen kontraindikován (viz bod 4.3 a 4.4).

Kojení

Acitretin je lipofilní a proniká do mateřského mléka. Z tohoto důvodu nesmí být podáván kojícím matkám (viz bod 4.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Během léčby acitretinem bylo pozorováno zhoršené noční vidění (viz bod 4.8). Pacienta je třeba informovat o tomto možném problému a upozornit ho, aby byl(a) opatrný(á) při řízení vozidel a obsluze strojů během noci.

4.8 Nežádoucí účinky

Nežádoucí účinky byly pozorovány u většího počtu pacientů užívajících acitretin. Tyto obvykle ale odezní po redukci dávky nebo vysazení léku. Po zahájení léčby je někdy pozorováno zhoršení příznaků psoriázy.

Nejčastějšími nežádoucími účinky jsou symptomy hypervitaminózy A, např. suché rty. Tento nežádoucí účinek může být zmírněn aplikací mastného krému.

Nežádoucí účinky acitretinu hlášené v klinických studiích nebo po uvedení na trh jsou uvedeny dole podle orgánových systémů a frekvence.

Frekvence výskytu nežádoucích účinků je definována následně:

Velmi časté ($\geq 1/10$)

Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)

Méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$)

Vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$)

Velmi vzácné ($< 1/10\,000$)

Není známo (z dostupných údajů nelze určit)

Infekce a infestace Není známo	Vulvovaginitida způsobená <i>Candida albicans</i>
Poruchy imunitního systému Není známo	Hypersenzitivita I. typu
Poruchy nervového systému Časté	Bolest hlavy
Méně časté	Závratě
Vzácné	Periferní neuropatie
Velmi vzácné	Benigní intrakraniální hypertenze (viz bod 4.4)
Poruchy oka Velmi časté	Suchost a zánět sliznic (např. konjunktivitida, xeroftalmie), které mohou vést k intoleranci kontaktních čoček
Méně časté	Rozmazané vidění
Velmi vzácné	Zhoršené noční vidění (viz bod 4.4), ulcerózní keratitida
Poruchy ucha a labyrintu Není známo	Porucha sluchu, tinitus
Cévní poruchy Není známo	Erytém, Capillary Leak syndrom/ syndrom kyseliny retinové
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy Velmi časté	Suchost a zánět sliznic (např. epistaxe a rinitida)
Není známo	Dysfonie
Gastrointestinální poruchy Velmi časté	Sucho v ústech, žízeň
Časté	Stomatitida, gastrointestinální poruchy (např. bolest břicha, průjem, nauzea, zvracení)
Méně časté	Gingivitida
Není známo	Dysgeuzie, rektální krvácení
Poruchy jater a žlučových cest	

Méně časté	Hepatitida
Velmi vzácné	Žloutenka
Poruchy kůže a podkožní tkáně s Velmi časté	Cheilitida, svědění, alopecie, exfoliace kůže (na celém těle, zvláště na dlaních a chodidlech)
Časté	Fragilita kůže, lepkavá kůže, dermatitida, abnormální struktura vlasů, lomivost nehtů, paronychie, erytém
Méně časté	Ragády, bulózní dermatitida, fotosenzitivní reakce
Není známo	Pyogenní granulom, madaróza, angioedém, kopřivka, ztenčení kůže, exfoliativní dermatitida
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně Časté	Artralgie, myalgie
Velmi vzácné	Bolest kostí, exostóza (udržovací léčba může vést k progresi existující spinální hyperostózy, k objevení nových hyoperostotických lézí a objevení extraskeletálních kalcifikací (jak bylo pozorováno při dlouhodobé systémové léčbě retinoidy) (viz bod 4.4)
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace Časté	Periferní edém
Vyšetření Velmi časté	Abnormální hodnoty jaterních testů (přechodné, obvykle vratné zvýšení aminotransferáz a alkalické fosfatázy) (viz bod 4.4) Abnormální lipidy (během léčby vysokými dávkami acitretinu se vyskytlo reverzibilní zvýšení triacylglycerolů v séru a cholesterolu v séru, zejména u pacientů s vysokým rizikem a při dlouhodobé léčbě (viz bod 4.4). Spojené riziko atherogeneze nemůže být vyloučeno, pokud přetrvávají tyto podmínky)

Pediatrická populace

Existují náhodná hlášení kostních změn u dětí, k nimž patří předčasný uzávěr epifyzeální štěrbin, kostní hyperostóza a extraoseální kalcifikace po dlouhodobé léčbě etretinátem, tyto účinky lze očekávat u acitretinu. U dětí musí být pečlivě sledovány parametry růstu a vývoje kostí.

Pacienti s diabetem

Retinoidy mohou zlepšit i zhoršit toleranci glukózy (viz bod 4.4).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Při akutním předávkování musí být přípravek Neotigason okamžitě vysazen. Žádná další opatření nejsou nutná, protože akutní toxicita přípravku je velice nízká. Symptomy předávkování jsou identické jako u akutní hypervitaminózy A, t.j. bolesti hlavy, vertigo, nauzea nebo zvracení, ospalost, podrážděnost a svědění.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

Farmakoterapeutická skupina: Antipsoriatika pro systémovou aplikaci

ATC kód: D05BB02

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Acitretin je syntetický aromatický analog retinové kyseliny. V předklinických vyšetřeních na tolerabilitu acitretinu nebyly nalezeny žádné relevantní mutagenní nebo karcinogenní účinky, ani nebyl žádný důkaz přímé jaterní toxicity. Bylo zjištěno, že acitretin je vysoce teratogenní u zvířat. Klinické studie potvrdily, že u psoriázy a poruch keratinizace acitretin způsobil normalizaci proliferace epidermálních buněk, diferenciaci a kornifikaci, zatímco nežádoucí účinky byly obecně přijatelné. Účinek acitretinu je čistě symptomatický; mechanismus působení je do značné míry neznámý

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Maximální plazmatické koncentrace dosahuje acitretin během 1 - 4 hodin po podání léku. Biologická dostupnost perorálně podaného acitretinu je vyšší pokud je acitretin užíván zároveň s potravou. Biologická dostupnost po jednorázovém podání je přibližně 60 %, ale kolísá individuálně v rozmezí 36 - 95 %.

Distribuce

Acitretin je silně lipofilní a snadno proniká do tělesných tkání. Vazba na bílkoviny krevní plazmy překračuje 99 %. U zvířat prochází placentární bariérou v dávce dostatečné k vyvolání fetálních malformací. Vzhledem k výrazné lipofilitě lze předpokládat, že acitretin přechází ve značném množství do mateřského mléka.

Biotransformace

Acitretin je metabolizován izomerací na jeho 13 cis-izomer (cis acitretin), též glukuronidací a odštěpením postranního řetězce.

Tvorba etretinátu

Klinické důkazy prokázaly tvorbu etretinátu při současném podání acitretinu a alkoholu.

Z důvodu vysoké teratogenity etretinátu a jeho eliminačního poločasu, přibližně 120 dní, je třeba důsledně dodržovat antikoncepční opatření po dobu 3 let po ukončení léčby acitretinem (viz body 4.4, 4.5 a 4.6).

Eliminace

Ve studiích s opakovaným podáním acitretinu pacientům ve věku 21 - 70 let byl stanoven eliminační poločas acitretinu přibližně 50 hodin a eliminační poločas hlavního metabolitu cis-acitretinu (který je také teratogen) v plazmě přibližně 60 hodin. Nejdelší eliminační poločas acitretinu byl 96 hodin a cis-acitretinu 123 hodin.

Z těchto údajů a z předpokládané lineární farmakokinetiky acitretinu lze určit, že více než 99 % látky je eliminováno do 36 dnů od ukončení dlouhodobé léčby. Kromě toho koncentrace acitretinu a cis acitretinu klesly pod limit citlivosti metody (< 6 ng/ml) během 36 dnů následujících po ukončení léčby. Acitretin je vylučován ve formě metabolitů a to rovným dílem močí i stolicí.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

V preklinickém zkoušení nebyl u acitretinu prokázán mutagenní nebo karcinogenní účinek, ani přímá jaterní toxicita. Nicméně byla zjištěna teratogenita i malých dávek acitretinu.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Obsah tobolek:

Tekutá glukosa usušená rozprášením

Natrium-askorbát

Mikrokrystalická celulóza

Želatina

Tobolka:

Želatina,

černý oxid železitý

žlutý oxid železitý

červený oxid železitý

oxid titaničitý

Potisk tobolek: černý inkoust

Šelak

Propylenglykol

Roztok amoniaku 30%

Černý oxid železitý

Isopropylalkohol

Butanol

6.2 Inkompatibility

Žádné nejsou známy.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balení

PVC/PVDC/Al blistr, krabička

Velikost balení: 30 nebo 100 tobolek

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Žádné zvláštní požadavky na likvidaci. Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Teva B.V.

Swensweg 5

Haarlem, 2031GA

Nizozemsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLA

Neotigason 10 mg : 46/145/95-A/C

Neotigason 25 mg : 46/145/95-B/C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 22. 2. 1995

Datum posledního prodloužení registrace: 19. 3. 2014

10. DATUM REVIZE TEXTU

14. 2. 2024