

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Acitren, 10 mg, kapsułki twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda kapsułka twarda zawiera 10 mg acytretyny.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka twarda

Kapsułka Acitren 10 mg składa się z korpusu białego do prawie białego oraz brązowego wieczka i oznaczona jest czarnym napisem „A10” na korpusie. Kapsułki zawierają żółty proszek.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

- Rozległe i ciężkie, oporne na leczenie postacie łuszczycy;
- łuszczycy krostkowa dłoni i stóp;
- ciężka, wrodzona rybia łuska i rybołuskowate zapalenie skóry;
- liszaj płaski skóry i błon śluzowych;
- inne ciężkie, oporne na leczenie postacie zapalenia skóry, charakteryzujące się nieprawidłowym i (lub) nadmiernym rogowaceniem.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Acytretynę może przepisywać jedynie lekarz mający doświadczenie w stosowaniu działających ogólnoustrojowo retynoidów i pełną wiedzę o ryzyku związanym z teratogennym działaniem acytretyny. Patrz punkty 4.4 i 4.6.

Dawkowanie:

Dawkowanie zależy od objawów klinicznych oraz tolerancji pacjenta na produkt. Dawka powinna być ustalana indywidualnie dla każdego pacjenta przez lekarza prowadzącego. Poniższe informacje stanowią jedynie wskazówki.

Produkt leczniczy dostępny jest w dwóch mocach:

Acitren, 10 mg, kapsułki twarde

Acitren, 25 mg, kapsułki twarde

Dorośli

Zaleca się dawkę początkową 25 lub 30 mg acytretyny (tj. 1 kapsułka po 25 mg lub 3 kapsułki po 10 mg) przez 2 do 4 tygodni. Po tej fazie początkowej leczenia konieczne może być zwiększenie

dawki do maksymalnie 75 mg acytretyny na dobę (tj. 3 kapsułki po 25 mg). Nie wolno przekraczać maksymalnej dawki.

W przypadku pacjentów z chorobą Dariera może wystarczyć dawka początkowa 10 mg. Dawkę należy zwiększać ostrożnie ze względu na ryzyko wystąpienia reakcji izomorficznych.

Dawka podtrzymująca powinna być ustalana w zależności od odpowiedzi na leczenie i tolerancji na lek. Na ogół dawka 30 mg na dobę przez kolejnych 6 do 8 tygodni pozwala osiągnąć optymalną skuteczność leczenia w przypadku łuszczycy. W przypadku zaburzeń rogowacenia dawka podtrzymująca powinna być jak najmniejsza (nawet mniejsza niż 10 mg acytretyny na dobę). W żadnym wypadku nie wolno przekraczać 30 mg acytretyny na dobę.

U pacjentów z łuszczycą leczenie należy przerwać po uzyskaniu wystarczającej poprawy. Terapia długoterminowa nie jest zalecana w przypadku łuszczycy. Nawroty leczy się w taki sam sposób.

Pacjenci z ciężką wrodzoną rybią łuską lub ciężką postacią choroby Dariera mogą wymagać leczenia trwającego ponad 3 miesiące. W takim przypadku należy stosować najmniejszą skuteczną dawkę, nieprzekraczającą 50 mg na dobę.

Osoby w podeszłym wieku

Zalecana dawka jest taka sama jak w przypadku innych osób dorosłych.

Leczenie skojarzone

W przypadku stosowania acytretyny w skojarzeniu z innymi formami terapii, niekiedy można zmniejszyć dawkę w zależności od odpowiedzi na leczenie. Leczenie innymi produktami leczniczymi, szczególnie keratolitycznymi, należy na ogół przerwać przed podaniem acytretyny. O ile istnieje takie wskazanie, można kontynuować stosowanie miejscowych kortykosteroidów lub łagodnych maści zmiękczających. Należy omówić z lekarzem stosowanie dodatkowych produktów leczniczych do stosowania miejscowego, w tym środków do pielęgnacji skóry, podczas podawania acytretyny.

Sposób podawania

Kapsułki twarde należy przyjmować w całości, raz na dobę, z posiłkiem lub popijając mlekiem. Należy bezwzględnie przestrzegać dawki acytretyny ustalonej przez lekarza.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną, którąkolwiek substancję pomocniczą (patrz punkt 6.1) lub inne retynoidy.

Acytretyna 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 leczenia oraz przez 3 lata po jego zakończeniu (patrz punkty 4.4 i 4.6).

- Karmienie piersią.
- Ciężkie zaburzenia czynności wątroby.
- Ciężkie zaburzenia 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 także jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.5).

Jednoczesne stosowanie acytretyny 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

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

Produkt Acitren jest bezwzględnie przeciwwskazany do stosowania u:

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

Program Zapobiegania Cięży

Ten produkt leczniczy ma działanie TERATOGENNE.

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

- U pacjentki występuje ciężkie, oporne na leczenie zaburzenie rogowacenia skóry (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 zagrożenia.

- 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 produkt leczniczy Acitren 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 produkt leczniczy Acitren 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 Acitren zawarty w spermie pacjentów leczonych produktem leczniczym Acitren 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 niezuzyte 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.

Istnieją nieliczne doniesienia o zmianach kostnych u **dzieci**, w tym o przedwczesnym zarastaniu nasad kości, złamaniach, hiperostozie i zwapnieniach pozakostnych po długotrwałym leczeniu etretynatem; zmiany te mogą wystąpić również podczas leczenia acytretyną. Dlatego nie zaleca się leczenia acytretyną dzieci, chyba że zdaniem lekarza korzyści znacznie przewyższą ryzyko i wszystkie inne alternatywne sposoby leczenia nie powiodły się. Jeśli, w wyjątkowych okolicznościach, takie leczenie zostanie podjęte, dziecko powinno być regularnie badane pod względem nieprawidłowości wzrostu i rozwoju mięśniowo-szkieletowego. Należy dokładnie zbadać wszelkie objawy, które sugerują możliwe zmiany w kościach (ograniczona mobilność, ból kości). Należy przerwać stosowanie acytretyny tak szybko jak pozwala na to stan zdrowia.

Dawkę należy ustalać na podstawie masy ciała (mc.). Zaleca się początkową dawkę dobową 0,5 mg acytretyny na kg masy ciała. W niektórych przypadkach konieczne może być przejściowe

zastosowanie większych dawek do 1 mg na kg masy ciała na dobę. Nie należy przekraczać maksymalnej dawki 35 mg acytretyny na dobę.

Kapsułki o stałych dawkach 10 mg i 25 mg mogą nie zapewnić możliwości zastosowania proponowanego schematu dawkowania w przeliczeniu na masę ciała w przypadku dzieci. W takim przypadku sugeruje się, żeby odpowiednią dawkę i postać leku (np. proszek lub kapsułki) przygotował, przy użyciu zawartości kapsułek produktu Acitren, farmaceuta w aptece ogólnodostępnej lub szpitalnej.

Przeciętna dawka podtrzymująca wynosi 0,1 mg acytretyny na kg mc. na dobę. Dawka podtrzymująca powinna być jak najmniejsza i na ogół nie powinna przekraczać 0,2 mg acytretyny na kg masy ciała na dobę (można rozważyć podawanie co drugi dzień).

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 (zawartego w napojach, pokarmie lub lekach) podczas leczenia acytretyną i przez 2 miesiące po zakończeniu leczenia. Przez 3 lata po zakończeniu leczenia acytretyną muszą być stosowane skuteczne metody zapobiegania ciąży i wykonywane testy ciążowe (patrz punkty 4.4, 4.6 i 5.2).

Przed rozpoczęciem leczenia acytretyną oraz co 1-2 tygodnie w ciągu pierwszych 2 miesięcy leczenia, a 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 zostać 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 hipertriglicydemia 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 punkt 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 dorosłych pacjentów, 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 zostać omówiona z pacjentem na podstawie analizy 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 skutki 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.

Zaburzenia psychiczne

U pacjentów leczonych retynoidami o działaniu ogólnym, w tym acytretyną, zgłaszane były: depresja, nasilenie się depresji, lęk i wahania nastroju. 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.

Suchość oczu może uniemożliwiać noszenie szkieł kontaktowych. Pacjenci noszący szkła kontaktowe powinni być wykluczeni z terapii lub nosić okulary przez cały czas trwania leczenia.

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 zaprzestanie leczenia acytretyną.

Ostrzeżenie:

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

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

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

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

Skuteczność tabletek antykoncepcyjnych zawierających małe dawki progesteronu może być zmniejszona na skutek interakcji z acytretyną. Dlatego produkty zawierające małe dawki progesteronu (tak zwane minipigułki) nie powinny być stosowane jako środki antykoncepcyjne (patrz punkt 4.6). Nie obserwowano interakcji ze złożonymi doustnymi środkami antykoncepcyjnymi zawierającymi estrogen i progesteron.

W badaniach przeprowadzonych u zdrowych ochotników jednoczesne przyjmowanie pojedynczej dawki acytretyny z alkoholem prowadzi do powstania etretynatu, który jest silnie teratogeny. Kobiety w wieku rozrodczym nie wolno spożywać alkoholu (zawartego w napojach, pokarmie lub w lekach) w trakcie leczenia acytretyną i przez 2 miesiące po jego zakończeniu (patrz punkty 4.4, 4.6 i 5.2). 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 punkty 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 z białkami leków przeciwzakrzepowych pochodnych kumaryny (warfaryna) nie wykazały żadnych interakcji.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Wiadomo, że retynoidy mogą powodować ciężkie wady rozwojowe u człowieka (wady czaszkowo-twarzowe, wady ośrodkowego układu nerwowego, wady układu krążenia, wady układu kostnego, wady wrodzone grasicy). Podobnie jak witamina A i inne retynoidy, acytretyna może powodować deformacje płodu u potomstwa różnych gatunków zwierząt, nawet w małych dawkach zalecanych do stosowania u człowieka.

Kobiety w wieku rozrodczym

Acytretyna ma silne działanie teratogenne. Stosowanie acytretyny jest przeciwwskazane u kobiet, które mogłyby zajść w ciążę podczas leczenia lub w ciągu 3 lat po jego zakończeniu. Ryzyko urodzenia zdeformowanego dziecka (na przykład wady czaszkowo-twarzowe, wady układu krążenia, lub wady ośrodkowego układu nerwowego, układu kostnego oraz grasicy) jest wyjątkowo wysokie, jeśli acytretyna była stosowana przed ciążą lub w jej trakcie, bez względu na to, jak długo była przyjmowana i w jakiej dawce.

Kobietom w wieku rozrodczym nie wolno spożywać alkoholu (zawartego w napojach, pokarmie lub lekach) podczas leczenia acytretyną i przez 2 miesiące po zakończeniu leczenia (patrz punkty 4.4, 4.5 i 5.2).

Ciąża

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

Karmienie piersią

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Acitren wywiera umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Zgłaszano przypadki pogorszenia widzenia w nocy podczas leczenia acytretyną (patrz punkt 4.8). Należy uprzedzić pacjentów o możliwości wystąpienia zaburzeń widzenia i ostrzec ich przed prowadzeniem pojazdów lub obsługiwaniem maszyn w nocy. W rzadkich przypadkach działanie to utrzymywało się po zaprzestaniu leczenia.

4.8 Działania niepożądane

Możliwe działania niepożądane związane ze stosowaniem produktu leczniczego Acitren różnią się u poszczególnych pacjentów.

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

Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi są objawy hiperwitaminozy A, np. 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 według układów i narządów oraz częstości 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 układu nerwowego Często Niezbyt często Rzadko	Ból głowy Zawroty głowy Neuropatia obwodowa, łagodne nadciśnienie śródczaszkowe (patrz punkt 4.4)
Zaburzenia oka Bardzo często Często Rzadko	Suchość lub zapalenie błon śluzowych (np. zapalenie spojówek, kseroftalmia), które mogą prowadzić do nietolerancji soczewek kontaktowych Niewyraźne widzenie, ślepotą nocną (patrz punkt 4.4) Wrzodziejące zapalenie rogówki
Zaburzenia ucha i błędnika Częstość nieznana	Zaburzenia słuchu, szumy uszne
Zaburzenia naczyniowe Częstość nieznana	Nagłe zaczerwienienie, zespół przesiąkania włósniczek/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 Niezbyt często Częstość nieznana	Suchość ust, nasilone pragnienie Zapalenie żołądka, zaburzenia przewodu pokarmowego (np. ból brzucha, biegunka, nudności, wymioty, niestrawność) Zapalenie dziąseł, zaburzenia smaku Krwawienie z odbytnicy
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych Niezbyt często Rzadko	Zapalenie wątroby Żółtaczka
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej Bardzo często	Zapalenie czerwieni warg, świąd, łysienie, łuszczenie się skóry (na całym ciele, szczególnie na dłoniach i stopach), łamliwość skóry, lepkość skóry, zapalenie skóry, osłabienie paznokci,

<p>Często</p> <p>Niezbyt często</p> <p>Częstość nieznana</p>	<p>zanokcica, rumień</p> <p>Nieprawidłowa struktura włosa, pęknięcia skóry</p> <p>Pęcherzowe zapalenie skóry, nadwrażliwość na światło</p> <p>Ziarniniak ropotwórczy, złuszczone zapalenie skóry, madaroza (wypadanie rzęs), ścieńczenie skóry, obrzęk naczynioruchowy, pokrzywka</p>
<p>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</p> <p>Często</p> <p>Niezbyt często</p> <p>Bardzo rzadko</p>	<p>Bóle mięśni i stawów</p> <p>Ból kości</p> <p>Egzostoza/narośl kostna (leczenie podtrzymujące może powodować progresję hiperostozy kręgosłupa oraz wystąpienie nowych zmian hiperostotycznych i zwapnień pozaszkieletowych, jakie zaobserwowano podczas długotrwałego leczenia ogólnoustrojowego retynoidami) (patrz punkt 4.4).</p>
<p>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</p> <p>Często</p> <p>Niezbyt często</p>	<p>Obrzęk obwodowy, uczucie zimna</p> <p>Uczucie gorąca</p>
<p>Badania diagnostyczne</p> <p>Bardzo często</p>	<p>Nieprawidłowości w badaniach aktywności enzymów wątrobowych (przemijające, zwykle odwracalne zwiększenie aktywności aminotransferaz i fosfatazy zasadowej (patrz punkt 4.4)</p> <p>Zaburzenia lipidów (podczas leczenia dużymi dawkami acytretyny obserwowano odwracalne zwiększenie stężenia trójglicerydów i cholesterolu w surowicy, zwłaszcza u pacjentów z czynnikami wysokiego ryzyka i podczas leczenia długotrwałego – patrz punkt 4.4). Nie można wykluczyć zwiększonego ryzyka występowania miażdżycy w przypadku utrzymywania się tych warunków.</p>

Pacjenci z cukrzycą

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

Niemożliwa jest jeszcze analiza wszystkich konsekwencji długotrwałej terapii produktem Acitren.

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
e-mail: ndl@urpl.gov.pl

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwłuszczycowe do stosowania ogólnego, retynoidy stosowane w leczeniu łuszczycy, kod ATC: D05BB02

Retynol (witamina A) stanowi niezbędny czynnik wzrostowy, wpływający przede wszystkim na wzrost i różnicowanie komórek nabłonka. Jego mechanizm działania nie został jeszcze całkowicie wyjaśniony. Zarówno retynol, jak i kwas retynowy mogą odwracać zmiany skórne typu hiperkeratozy i nowotworzenia. Efekty te występują na ogół wyłącznie przy dawkach związanych ze znaczną toksycznością miejscową lub układową.

Acytretyna, substancja czynna produktu leczniczego Acitren, jest syntetycznym, aromatycznym analogiem kwasu retynowego i głównym metabolitem etretynatu, od lat z powodzeniem stosowanym w leczeniu łuszczycy i innych zaburzeń rogowacenia skóry.

Badania kliniczne potwierdziły, że w przypadku łuszczycy i dyskeratozy acytretyna prowadzi do normalizacji namnażania komórek nabłonkowych oraz procesów ich różnicowania i rogowacenia, w dawkach, przy których działania niepożądane są na ogół tolerowane. Działanie produktu leczniczego Acitren jest wyłącznie objawowe: mechanizm działania jest w dużym stopniu niewyjaśniony.

W przypadku zaburzeń rogowacenia skóry dostępne jest doświadczenie do 2 lat stosowania.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Acytretyna osiąga maksymalne stężenie w osoczu po 1 do 4 godzin od przyjęcia produktu leczniczego. Biodostępność acytretyny przyjmowanej doustnie jest największa, gdy lek przyjmuje się z posiłkiem. Biodostępność pojedynczej dawki doustnej wynosi około 60%, ale może różnić się znacznie u poszczególnych pacjentów (36-95%).

Dystrybucja

Acytretyna jest substancją wysoce lipofilną i łatwo przenika do tkanek. Acytretyna wiąże się z białkami w około 99,9%. W badaniach na zwierzętach wykazano, że acytretyna przenika przez barierę łożyska w ilościach mogących powodować uszkodzenie płodu. Ze względu na właściwości lipofilne można założyć, że acytretyna przenika w znaczących ilościach do mleka matki.

Metabolizm

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

Powstawanie etretynatu

Obserwacje kliniczne pokazują, że etretynat może powstawać podczas stosowania acytretyny przy równoczesnym spożywaniu alkoholu. Etretynat jest silnie teratogeny a jego czas połowicznego rozpadu wynosi około 120 dni, dlatego antykoncepcja musi być stosowana przez trzy lata po zakończeniu leczenia produktem Acitren (patrz punkty 4.4, 4.6 i 5.2).

Wydalanie

Badania z zastosowaniem wielu dawek z udziałem pacjentów w wieku 21–70 lat wykazały, że okres półtrwania w organizmie wynosi około 50 godzin w przypadku acytretyny, a 60 godzin w przypadku jej głównego metabolitu, *cis* acytretyny, która również wykazuje działanie teratogenne. Na podstawie obserwowanych najdłuższych okresów półtrwania u tych pacjentów (96 godzin w przypadku acytretyny i 123 godziny w przypadku *cis* acytretyny) oraz przyjmując liniową farmakokinetykę, można przewidywać, że ponad 99% leku jest wydalane z organizmu w ciągu 36 dni po zakończeniu długotrwałej terapii. Stężenie acytretyny i *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 przybliżeniu w równych ilościach przez nerki i z żółcią.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności i potencjalnego działania rakotwórczego nie ujawniają żadnego szczególnego zagrożenia dla człowieka.

W zakresie dawek terapeutycznych zalecanych dla ludzi obserwowano działanie embriotoksyczne i teratogenne u zwierząt. U myszy działanie teratogenne powodowało wady rozwojowe w układzie kostnym (czaszce, podniebieniu twardym, kościach długich) oraz w różnych narządach (mózgu, nerkach, oczach). W przypadku królików acytretyna wykazuje działanie embriotoksyczne i powoduje nieznaczne zwiększenie częstości występowania wad mózgu i podniebienia. Zaobserwowano zwiększenie śmiertelności okołoporodowej do 80%, powiązanej z różnymi wadami rozwojowymi podniebienia i kończyn oraz zaburzeniami kostnienia. U szczurów zauważalne działanie teratogenne występowało jedynie przy dużej dawce i objawiało się rozszczepem podniebienia oraz deformacją kości ramiennej, łokciowej i promieniowej.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Zawartość kapsułki:

Maltodekstryna
Sodu askorbinian
Celuloza mikrokrystaliczna

Otoczka kapsułki:

Żelatyna
Sodu laurylosiarczan
Tytanu dwutlenek (E 171)
Żelaza tlenek czarny (E 172)
Żelaza tlenek czerwony (E 172)
Woda oczyszczona
Szelak
Glikol propylenowy

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

30 miesięcy

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z folii PVC/PVDC/Aluminium

Wielkości opakowań:

30, 50 i 100 kapsułek twardych

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

SUN-FARM Sp. z o.o.
ul. Dolna 21
05-092 Łomianki

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 18728

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 20.09.2011

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 26.08.2016

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

08.2019