

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

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 koloru białego do białawego 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, odporne 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, odporne 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 retinoidów i pełną wiedzę o ryzyku związanym z teratogennym działaniem acytretyny. Patrz punkt 4.6.

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 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 punkt 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 retynoidami jest przeciwwskazane ze względu na ryzyko wystąpienia hiperwitaminozy A (patrz punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

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).

Pełna informacja dla pacjenta, dotycząca ryzyka teratogennego i skutecznych środków zapobiegania ciąży, powinna być przekazana przez lekarza wszystkim pacjentom, zarówno kobietom jak i mężczyznom.

Badania kliniczne wykazały, że jednoczesne przyjmowanie acytretyny i etanolu może powodować powstawanie etretynatu. Etretynat jest wysoce teratogenny i ma dłuższy niż acytretyna okres półtrwania (około 120 dni). Kobietom w wieku rozrodczym nie wolno spożywać alkoholu (zawartego w napojach, jedzeniu 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 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 trzy lata po zakończeniu leczenia acytretyną.

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

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.

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.

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

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 włószniczek/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.

Środki lecznicze zawierające tylko małe dawki progesteronu (minipigułki) mogą być niewystarczająco skuteczną metodą antykoncepcji 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. Kobiety w wieku rozrodczym nie wolno spożywać alkoholu (zawartego w napojach, żywności 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 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 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/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 jego zakończeniu. Ryzyko urodzenia zdeformowanego dziecka 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.

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 4 tygodnie przed rozpoczęciem leczenia, przez cały okres leczenia oraz przez 3 lata po zakończeniu leczenia acytretyną. Pacjentkę należy poinstruować, aby natychmiast 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, do 3 dni przed podaniem pierwszej dawki należy wykonać test ciążowy (minimalna czułość testu 25 mIU/ml), a jego wynik musi być negatywny. 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 szczegółowo poinformować pacjentkę w wieku rozrodczym o wszystkich środkach ostrożności, jakie należy przedsięwziąć, o ryzyku wystąpienia bardzo ciężkich wad rozwojowych płodu oraz o możliwych konsekwencjach zajścia w ciążę w trakcie leczenia i w okresie do 3 lat po zakończeniu leczenia.
8. Skuteczne i nieprzerwanie stosowane metody antykoncepcji muszą być stosowane także w przypadku każdego ponownego leczenia, niezależnie od długości przerwy w leczeniu i muszą być kontynuowane przez 3 lata od zakończenia każdego cyklu leczenia.
9. Jeśli pacjentka zajdzie w ciążę – pomimo stosowania tych środków – istnieje wysokie ryzyko wystąpienia ciężkich 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. Kobiety w wieku rozrodczym nie wolno spożywać alkoholu (zawartego w napojach, jedzeniu lub lekach) podczas leczenia acytretyną i przez 2 miesiące po zakończeniu leczenia (patrz punkt 4.4, 4.5 i 5.2).

Podstawową metodą antykoncepcji jest jednoczesne stosowanie doustnego środka antykoncepcyjnego lub wkładki wewnątrzmacicznej z prezerwatywą lub krążkiem dopochwowym. 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 na podstawie stopnia narażenia kobiet w ciąży na acytretynę z nasienia i płynu nasiennego wskazują, że ryzyko działania teratogennego jest minimalne, o ile w ogóle występuje.

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).

Kobietom w wieku rozrodczym nie wolno przyjmować krwi od pacjentów leczonych acytretyną.

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 naczyńniowe Częstość nieznana	Nagłe zaczerwienienie, zespół przesiąkania włócniczek/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 przewodzenia 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 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), łamliwość skóry, lepkość skóry, zapalenie skóry, osłabienie paznokci, zanokcica, rumień Nieprawidłowa struktura włosa, pęknięcia skóry Pęcherzowe zapalenie skóry, nadwrażliwość na światło Ziarniniak ropotwórczy, złuszczone zapalenie skóry, madaroza (wypadanie rzęs), ścięczenie skóry

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej Często Niezbyst 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 ogólnoustrojowego retynoidami) (patrz punkt 4.4).
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania Często Niezbyst często	Obrzęk obwodowy, uczucie zimna Uczucie gorąca
Badania diagnostyczne Bardzo często	Nieprawidłowości w badaniach aktywności enzymów wątrobowych (przemijające, zwykle odwracalne zwiększenie aktywności aminotransferaz i fosfatazy zasadowej (patrz punkt 4.4) 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.

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).

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 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, 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. Wiąże się z białkami w ponad 99%. 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.

Dane kliniczne wykazują, że jednoczesne przyjmowanie acytretyny i alkoholu może prowadzić do powstawania etretynatu o silnie teratogennym działaniu i dłuższym od acytretyny okresie półtrwania (około 120 dni) (patrz punkty 4.4, 4.5 i 4.6).

Wydalenie

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

09.2016