

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Neotigason 10 mg tvrde kapsule
Neotigason 25 mg tvrde kapsule

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna kapsula sadrži 10 mg ili 25 mg acitretina.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom: Jedna Neotigason 10 mg tvrda kapsula sadrži 16,4 mg tekuće glukoze, suhe raspršine. Jedna Neotigason 25 mg tvrda kapsula sadrži 41 mg tekuće glukoze, suhe raspršine. (vidjeti dio 4.3).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Kapsula, tvrda.

Kapsule sa smeđom kapom i bijelim tijelom te crno otisnutom oznakom "10" na tijelu kapsule.

Kapsule sa smeđom kapom i žutim tijelom te crno otisnutom oznakom "25" na tijelu kapsule.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Teška opsežna psorijaza koja je rezistentna na druge oblike liječenja.

Palmoplantarna pustulozna psorijaza.

Teška kongenitalna ihtioza.

Teška Darierova bolest (folikularna keratoza).

4.2. Doziranje i način primjene

Neotigason se treba primjenjivati isključivo pod nadzorom specijaliste dermatologa.

Doziranje

Postoje velike razlike u apsorpciji i brzini metaboliziranja Neotigasona. Zbog toga su potrebne pojedinačne prilagodbe doziranja. Sljedeće preporuke za doziranje treba stoga koristiti samo kao smjernice.

Odrasli

Početna dnevna doza treba biti od 25 mg do 30 mg tijekom 2 do 4 tjedna. Nakon početnog razdoblja liječenja na oboljelim područjima kože biti će vidljiv značajan odgovor na terapiju i/ili pojava nuspojava. Nakon procjene početnog razdoblja liječenja potrebno je povećati ili smanjiti dozu kako bi se postigao željeni terapijski učinak, a nuspojave se svele na najmanju moguću mjeru. Općenito se dnevnom dozom od 25 do 50 mg, koja se uzima tijekom daljnjih 6 do 8 tjedana, postiže optimalan terapijski učinak. Možda će u nekim slučajevima biti potrebno povećati dozu do 75 mg dnevno.

U bolesnika s Darierovom bolešću odgovarajuća je početna doza od 10 mg. Dozu je potrebno pažljivo povećavati jer su moguće izomorfne reakcije.

Liječenje se može prekinuti u bolesnika oboljelih od psorijaze čije se stanje lezija dovoljno poboljšalo. Recidivi se moraju liječiti istim načinom kako je prethodno navedeno.

Bolesnike s teškom kongenitalnom ihtiozom i teškom Darierovom bolešću možda će biti potrebno liječiti dulje od tri mjeseca. Potrebno je davati najmanju učinkovitu dozu (do 50 mg dnevno).

Neprekidna primjena dulja od šest mjeseci je kontraindicirana jer postoje samo ograničeni klinički podaci za bolesnike liječene dulje od 6 mjeseci.

Starije osobe

Preporuke za doziranje lijeka starijim osobama iste su kao i za odrasle.

Pedijatrijska populacija

S obzirom na moguće teže nuspojave vezane uz dugotrajno liječenje, Neotigason je kontraindiciran u djece, osim ukoliko liječnik procjeni da je korist primjene veća od rizika.

Doziranje mora biti određeno prema tjelesnoj težini. Dnevna doza iznosi oko 0,5 mg/kg. Veće doze (do 1 mg/kg dnevno) u nekim bi slučajevima mogle biti potrebne tijekom određenog razdoblja, ali samo do najveće doze od 35 mg/dan. Doza održavanja mora biti što je moguće niža zbog mogućih dugotrajnih nuspojava.

Kombinirano liječenje

Drugu dermatološku terapiju, naročito primjenu keratolitika, potrebno je prekinuti prije primjene Neotigasona. Primjena lokalnih kortikosteroida ili blagih omekšavajućih masti može se nastaviti ukoliko je indicirana.

Kada se Neotigason upotrebljava u kombinaciji s drugim vrstama liječenja, ovisno o bolesnikovom individualnom odgovoru, doza Neotigasona može se smanjiti.

Način primjene

Neotigason kapsule namijenjene su samo za peroralnu primjenu.

Kapsule treba uzimati jedanput dnevno uz obrok ili uz čašu mlijeka.

4.3. Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar, na druge retinoide ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Acitretin je izrazito teratogen i ne smiju ga koristiti trudnice. To se odnosi i na žene generativne dobi, ukoliko se ne pridržavaju strogih mjera kontracepcije 4 tjedna prije, tijekom i 3 godine nakon liječenja (vidjeti dio 4.6).

Primjena Neotigasona kontraindicirana je u dojilja.

Neotigason je kontraindiciran u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre ili bubrega te u bolesnika s kronično povišenim vrijednostima lipida u krvi.

Budući da i acitretin i tetraciklini mogu povećati intrakranijalni tlak, njihova zajednička primjena je kontraindicirana. Dodatno liječenje antibioticima, kao što su tetraciklini, stoga je kontraindicirano (vidjeti dio 4.5).

Prijavljen je povećani rizik za hepatitis uz istodobnu primjenu metotreksata i etretinata. Prema tome, istodobna primjena metotreksata i Neotigasona je kontraindicirana (vidjeti dio 4.5).

Istodobna primjena Neotigasona s drugim retinoidima ili pripravcima vitamina A je kontraindicirana zbog rizika od hipervitaminoze A.

S obzirom da lijek sadrži glukozu, bolesnici s rijetkom malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Teratogeni učinci

Neotigason ima snažan teratogeni učinak u ljudi te vrlo često izaziva teške i po život opasne urođene mane.

Neotigason je strogo kontraindiciran u:

- trudnica
- žena reproduktivne dobi, osim ako su zadovoljeni svi uvjeti programa za sprječavanje trudnoće

Program za sprječavanje trudnoće

Ovaj lijek je TERATOGEN

Acitretin je kontraindiciran u žena reproduktivne dobi, osim ako su zadovoljeni svi sljedeći uvjeti programa za sprječavanje trudnoće:

- Bolesnica boluje od teške opsežne psorijaze koja je rezistentna na druge oblike liječenja, palmoplantarne pustulozne psorijaze, teške kongenitalne ihtioze ili teške Darierove bolesti (vidjeti dio 4.1 „Terapijske indikacije“).
- U svih se bolesnica mora provesti ocjena reproduktivnog potencijala.
- Bolesnica razumije rizik teratogenosti.
- Bolesnica razumije potrebu za strogim praćenjem na mjesečnoj razini.
- Bolesnica razumije i prihvaća potrebu za učinkovitom, neprekidnom kontracepcijom, koja se mora koristiti mjesec dana prije početka liječenja, tijekom čitavog trajanja liječenja i 3 godine nakon njegova završetka. Treba koristiti najmanje jednu visoko učinkovitu metodu kontracepcije (tj. metodu koja ne ovisi o korisniku) ili dvije komplementarne metode kontracepcije koje ovise o korisniku.
- Pri odabiru kontracepcijske metode treba ocijeniti specifične okolnosti svakog pojedinog slučaja i uključiti bolesnicu u raspravu kako bi se osiguralo njezino aktivno sudjelovanje u liječenju i pridržavanje odabranih mjera.
- Bolesnica mora slijediti sve savjete o učinkovitoj kontracepciji čak i ako ima amenoreju.
- Bolesnica zna i razumije moguće posljedice trudnoće, kao i potrebu da se hitno obrati liječniku ako postoji rizik od trudnoće ili ako bi mogla biti trudna.
- Bolesnica razumije potrebu za redovitim provođenjem testa na trudnoću i pristaje na njegovo provođenje prije početka liječenja, po mogućnosti jednom mjesečno tijekom liječenja te periodički, u intervalima od 1 – 3 mjeseca, tijekom razdoblja od 3 godine nakon završetka liječenja.
- Bolesnica je potvrdila da razumije rizike i potrebne mjere opreza povezane s primjenom acitretina.

Ovi se uvjeti odnose i na žene koje trenutno nisu spolno aktivne, osim ako liječnik koji propisuje lijek smatra da postoje uvjerljivi razlozi koji upućuju na to da ne postoji rizik od trudnoće.

Liječnik koji propisuje lijek mora se pobrinuti:

- da se bolesnica pridržava gore navedenih uvjeta za sprječavanje trudnoće, te da potvrdi da ih u potrebnoj mjeri razumije
- da bolesnica pristaje na gore navedene uvjete
- da bolesnica razumije da mora dosljedno i ispravno koristiti jednu visoko učinkovitu metodu kontracepcije (tj. metodu koja ne ovisi o korisniku) ili dvije komplementarne metode kontracepcije koje ovise o korisniku, i to najmanje mjesec dana prije početka liječenja, tijekom čitavog razdoblja liječenja i najmanje 3 godine nakon njegova završetka
- da su prije početka liječenja, za njegova trajanja i periodički, u intervalima od 1 – 3 mjeseca tijekom razdoblja od 3 godine nakon završetka liječenja dobiveni negativni rezultati testova na trudnoću. Datume i rezultate testova na trudnoću treba dokumentirati.

Ako bolesnica liječena acitretinom zatrudni, liječenje se mora prekinuti, a bolesnicu uputiti na ocjenu i savjetovanje specijalistu za teratologiju ili liječniku koji ima iskustva u području teratologije.

Ako do trudnoće dođe nakon završetka liječenja, i dalje postoji rizik od teških i ozbiljnih malformacija ploda. Rizik je prisutan sve dok se lijek potpuno ne eliminira iz tijela, što se događa unutar 3 godine nakon završetka liječenja.

Kontracepcija

Bolesnice moraju dobiti iscrpne informacije o sprječavanju trudnoće te ih treba uputiti na savjetovanje o kontracepciji ako ne koriste učinkovitu kontracepciju. Ako liječnik koji propisuje lijek bolesnicama ne može pružiti navedene informacije, bolesnicu treba uputiti relevantnom zdravstvenom radniku.

Kao minimalan uvjet, bolesnice reproduktivne dobi moraju koristiti najmanje jednu visoko učinkovitu metodu kontracepcije (tj. metodu koja ne ovisi o korisniku) ili dvije komplementarne metode kontracepcije koje ovise o korisniku. Kontracepciju treba koristiti najmanje mjesec dana prije početka liječenja acitretinom, tijekom čitavog liječenja i najmanje 3 godine nakon njegova završetka, čak i u bolesnica s amenorejom.

Pri odabiru metode kontracepcije treba ocijeniti specifične okolnosti svakog pojedinog slučaja i uključiti bolesnicu u raspravu kako bi se osiguralo njezino aktivno sudjelovanje u liječenju i pridržavanje odabranih mjera.

Testiranje na trudnoću

U skladu s lokalnom praksom, preporučuje se provođenje testova na trudnoću s minimalnom osjetljivošću od 25 mUI/ml, i to pod medicinskim nadzorom, kako slijedi.

Prije početka liječenja

Test na trudnoću pod medicinskim nadzorom treba provesti najmanje mjesec dana nakon što je bolesnica počela koristiti kontracepciju i neposredno (po mogućnosti nekoliko dana) prije prvog propisivanja lijeka. Tim se testom treba potvrditi da bolesnica nije trudna u trenutku kad započinje liječenje acitretinom.

Kontrolni posjeti

Kontrolne posjete potrebno je dogovarati u redovitim intervalima, po mogućnosti jednom mjesečno. U skladu s lokalnom praksom te uzimajući u obzir spolnu aktivnost bolesnice, podatke o nedavnim menstrualnim ciklusima (abnormalan ciklus, izostanak menstruacije ili amenoreja) i metodu kontracepcije, treba utvrditi jesu li nužni opetovani mjesečni testovi na trudnoću pod medicinskim

nadzorom. Ako su indicirani, kontrolne testove na trudnoću treba provesti na dan posjeta liječniku koji propisuje lijek ili unutar 3 dana prije posjeta.

Završetak liječenja

Žene trebaju redovito provoditi test na trudnoću u intervalima od 1 – 3 mjeseca tijekom razdoblja od 3 godine nakon završetka liječenja.

Ograničenja u propisivanju i izdavanju lijeka

Ženama reproduktivne dobi poželjno je propisati količinu lijeka Neotigason dovoljnu za 30-dnevno liječenje kako bi ih se potaknulo na redovite kontrole, uključujući praćenje i testiranje na trudnoću. Poželjno je test na trudnoću, propisivanje i izdavanje lijeka Neotigason obaviti istoga dana.

Mjesečni kontrolni pregledi omogućit će redovito praćenje i testiranje na trudnoću kako bi se uvjerali da bolesnica nije trudna prije početka sljedećeg ciklusa liječenja.

Bolesnici muškog spola

Dostupni podaci upućuju na to da razina majčine izloženosti lijeku putem sjemena bolesnika koji prima Neotigason nije dovoljna da bi se povezala s teratogenim učincima lijeka Neotigason. Bolesnicima muškog spola treba napomenuti da ne smiju dijeliti lijek s drugim osobama, osobito ne sa ženama.

Dodatne mjere opreza

Bolesnike treba uputiti da ovaj lijek nikada ne daju drugoj osobi te da po završetku liječenja sve neiskorištene kapsule vrate ljekarniku.

Bolesnici ne smiju davati krv tijekom liječenja, kao ni 3 godine nakon prekida primjene acitretina zbog mogućeg rizika za plod trudne primateljice transfuzije.

Edukacijski materijal

Kako bi pomogao liječnicima koji propisuju lijek, ljekarnicima i bolesnicima da izbjegnu izlaganje ploda acitretinu, nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet osigurati će edukacijski materijal koji sadrži upozorenja o teratogenosti acitretina i savjete o kontracepciji prije početka liječenja te smjernice o nužnosti testiranja na trudnoću.

Svim bolesnicima i bolesnicama liječnici trebaju predložiti cjelovite informacije o teratogenim rizicima i strogim mjerama sprječavanja trudnoće koje su navedene u programu za sprječavanje trudnoće.

Postojeći podaci upućuju da istodobno uzimanje acitretina i alkohola uzrokuje stvaranje etretinata. Etretinat je vrlo teratogen te mu je poluvijek eliminacije (otprilike 120 dana) duži nego kod acitretina. Žene u reproduktivnoj dobi ne smiju konzumirati alkohol (u pićima, hrani ili lijekovima) tijekom liječenja acitretinom i tijekom 2 mjeseca nakon prestanka terapije.

Ako je hormonska kontracepcija izabrana kao najprikladniji način kontracepcije za ženu koja se liječi retinoidima, preporučuje se primjena lijeka koji se sastoji od kombinacije estrogena i progestogena.

U odraslih, posebno starijih, bolesnika koji se dugotrajno liječe Neotigasonom potrebno je povremeno provoditi odgovarajuća ispitivanja, kako bi se izbjegli mogući poremećaji u okoštavanju (vidjeti dio 4.8).

Ukoliko se bolesnici tijekom liječenja Neotigasonom žale na netipične simptome u mišićima i kostima, treba ih odmah detaljno pregledati, kako bi se isključile moguće promjene na kostima uzrokovane acitretinom. Ako se otkriju klinički značajne promjene na kostima ili zglobovima, liječenje Neotigasonom treba prekinuti.

Jetrene funkcije trebalo bi provjeriti prije početka liječenja Neotigasonom, zatim svakih 1 do 2 tjedna tijekom prva dva mjeseca liječenja, a kasnije svaka tri mjeseca. Ukoliko rezultati odstupaju od normalnih vrijednosti, potrebno je uvesti tjedne provjere. Ako se jetrene funkcije ne vrate na normalne vrijednosti ili se dodatno pogoršaju, primjena Neotigasona mora se prekinuti. U takvim je slučajevima dobro nastaviti pratiti jetrene funkcije još najmanje 3 mjeseca (vidjeti dio 4.8).

Potrebno je pratiti kolesterol i trigliceride u serumu (vrijednosti natašte) prije početka liječenja, mjesec dana nakon početka i nakon toga svaka 3 mjeseca tijekom liječenja. Liječenje acitretinom treba prekinuti u slučaju nekontroliranih razina hipertrigliceridemije ili ako se pojave simptomi pankreatitisa.

Smanjen noćni vid je prijavljen pri liječenju acitretinom. Bolesnicima treba skrenuti pažnju na ovaj mogući problem i upozoriti da budu oprezni kada upravljaju vozilom po noći. Probleme s vidom treba pomno pratiti (vidjeti dio 4.8).

U rijetkim slučajevima je bila prijavljena benigna intrakranijalna hipertenzija. Bolesnici s teškom glavoboljom, mučninom, povraćanjem i poremećajem vida trebaju odmah prekinuti primjenu acitretina i javiti se neurologu na pregled i liječenje (vidjeti dio 4.8).

Pedijatrijska populacija

Kako je povremeno bilo prijava o koštanim promjenama u djece, uključujući preuranjeno zatvaranje epifiza, hiperostoze kostiju i izvankoštane kalcifikacije nakon dugotrajnog liječenja etretinatom, takvi se učinci mogu očekivati i pri liječenju acitretinom. Liječenje djece Neotigasonom stoga nije preporučljivo. Ako se, u iznimnim situacijama, takvo liječenje primjenjuje, dijete treba pažljivo nadzirati radi mogućih poremećaja u razvoju mišića i kostiju.

Potrebno je naglasiti da za sada još nisu poznate sve posljedice primjene acitretina tijekom cijelog života.

Učinci UV zraka pojačani su pri liječenju retinoidima, stoga bolesnici trebaju izbjegavati pretjerano izlaganje suncu i upotrebu solarija bez nadzora. Kada je potrebno, treba koristiti proizvode za zaštitu od sunca s visokim zaštitnim faktorom, najmanje faktor zaštite od sunca (SPF) 15.

Bolesnici s visokim rizikom

Bolesnicima s dijabetesom, alkoholičarima, pretilim bolesnicima ili bolesnicima s kardiovaskularnim čimbenicima rizika ili poremećajem metabolizma lipida koji se liječe acitretinom treba češće kontrolirati vrijednosti lipida u serumu i/ili glikemiju te ostale indikatore kardiovaskularnog rizika, npr. krvni tlak. Retinoidi mogu u dijabetičara poboljšati ili pogoršati toleranciju glukoze. Zbog toga je u ranim stadijima liječenja potrebno češće nego inače kontrolirati razinu šećera u krvi.

Svim bolesnicima s visokim rizikom kojima se indikatori kardiovaskularnog rizika nisu vratili na normalu ili su se dalje pogoršali, treba sniziti dozu ili prekinuti primjenu acitretina.

Retinoidi mogu promijeniti toleranciju glukoze u bolesnika s dijabetesom. Stoga se na početku liječenja mora razina šećera u krvi provjeravati češće nego što je uobičajeno.

Vrlo rijetki slučajevi sindroma kapilarnog curenja/sindroma retinoične kiseline prijavljeni su u svijetu nakon stavljanja lijeka u promet.

Vrlo rijetki slučajevi ekfolijativnog dermatitisa prijavljeni su u svijetu nakon stavljanja lijeka u promet.

Neotigason smiju propisati samo liječnici koji imaju iskustva u primjeni sistemskih retinoida i koji razumiju rizik teratogenosti vezan uz liječenje acitretinom.

Pokazalo se da acitretin nepovoljno utječe na dijafiznu i spužvastu kost u životinja koje su primale doze veće od doza preporučenih ljudima. Koštana hiperostoza i izvankoštana kalcifikacija prijavljene su nakon dugotrajnog liječenja ljudi etretinatom, stoga takav učinak treba očekivati i pri liječenju acitretinom.

Bolesnike treba upozoriti na mogućnost pojave alopecije (vidjeti dio 4.8).

Psihijatrijski poremećaji

U bolesnika liječenih sistemskim retinoidima, uključujući acitretin, prijavljeni su slučajevi depresije, pogoršanja depresije, anksioznosti, promjene raspoloženja i psihotičnog poremećaja. Potreban je poseban oprez u bolesnika s depresijom u anamnezi. Bolesnike treba nadzirati kako bi se uočili mogući znakovi depresije te ih prema potrebi uputiti na odgovarajuće liječenje. Poželjno je s navedenim problemima upoznati obitelj i prijatelje kako bi oni mogli uočiti pogoršanje psihičkog zdravlja.

Pomoćne tvari

Glukoza

Ovaj lijek sadrži glukozu. Bolesnici s rijetkom malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

Natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tvrdoj kapsuli, tj. zanemarive količine natrija.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Istodobna primjena metotreksata, tetraciklina ili vitamina A i drugih retinoida s acitretinom je kontraindicirana, vidjeti dio 4.3. Povećan rizik za hepatitis bio je prijavljen nakon istodobne primjene metotreksata i etretinata.

Ukoliko se Neotigason primjenjuje istodobno s fenitoinom, ne smije se zaboraviti da Neotigason djelomično smanjuje vezivanje fenitoina na proteine. Klinička važnost toga još nije poznata.

Kontracepcijske tablete koje sadrže samo progesteron (mini pilule) nisu odgovarajuća metoda kontracepcije tijekom liječenja acitretinom, vidjeti dio 4.6. Nisu zapažene interakcije s kombiniranim oralnim kontraceptivima koje sadrže estrogen i progestogen.

Interakcije Neotigasona s drugim lijekovima (npr. digoksinom, cimetidinom) do sada nisu primijećene.

U ispitivanju u zdravih dobrovoljaca, istodobna primjena jednokratne doze acitretina zajedno s alkoholom dovela je do stvaranja etretinata koji je izrazito teratogen. Mehanizam ovog metaboličkog procesa nije utvrđen pa nije jasno mogu li i drugi lijekovi ući u interakcije. Žene generativne dobi stoga ne smiju konzumirati alkohol (u pićima, hrani ili lijekovi) tijekom liječenja acitretinom i tijekom 2 mjeseca nakon prestanka terapije acitretinom (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Istraživanja učinka acitretina na vezanje antikoagulantnih lijekova kumarinskog tipa (varfarin) na proteine plazme nisu pokazala interakcije.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Acitretin je kontraindiciran u svih žena reproduktivne dobi, osim ako su ispunjeni navedeni uvjeti:

- 1.) Bolesnica ima teški poremećaj keratinizacije koji je rezistentan na standardno liječenje.
 - 2.) Bolesnica jasno razumije i prati upute liječnika.
 - 3.) Sposobna je pridržavati se predviđenih kontracepcijskih mjera pouzdano i bez pogreške.
 - 4.) Neophodno je da svaka žena generativne dobi, koja se liječi acitretinom, bez prekida koristi učinkovite mjere kontracepcije (najbolje 2 komplementarne metode istodobno), četiri tjedna prije, tijekom i 3 godine nakon prestanka liječenja acitretinom. Bolesnicu treba uputiti da se odmah javi liječniku ako posumnja da je trudna.
- Čak i bolesnicama, koje inače ne koriste kontracepciju zbog neplodnosti, treba savjetovati da ovako postupaju tijekom liječenja Neotigasonom.
- 5.) Liječenje ne smije započeti prije drugog ili trećeg dana sljedećeg normalnog menstrualnog ciklusa.
 - 6.) Na početku liječenja, unutar tri dana prije prve doze, treba napraviti test na trudnoću koji treba biti negativan (najniža osjetljivost od 25 mIU/ml). Tijekom liječenja testove na trudnoću treba ponavljati u razdobljima od 28 dana. Obavezan je negativan test na trudnoću, ne stariji od 3 dana, prije propisivanja sljedeće doze lijeka na kontrolnom pregledu. Nakon prestanka liječenja, testove na trudnoću treba učiniti u intervalima 1 – 3 mjeseca tijekom razdoblja od 3 godine nakon zadnje primljene doze.
 - 7.) Prije početka liječenja acitretinom, liječnik treba pružiti svim bolesnicama generativne dobi detaljne informacije o mjerama opreza koje se trebaju poduzeti, o rizicima teških malformacija ploda te o mogućim posljedicama ako zatrudne tijekom liječenja acitretinom ili unutar 3 godine nakon prestanka liječenja.
 - 8.) Iste učinkovite i neprekinute mjere kontracepcije trebaju se provoditi svaki put kada se liječenje ponavlja, koliko god da je dugo razdoblje prekida i nakon toga se treba nastaviti 3 godine.
 - 9.) Ako dođe do trudnoće unatoč ovim mjerama predostrožnosti, postoji visoki rizik teških malformacija ploda (npr. kranijalni defekti, srčane, vaskularne ili malformacije središnjeg živčanog sustava, oštećenja kostura ili timusa) i povećana je incidencija spontanog pobačaja. Ovaj rizik se posebno odnosi na razdoblje tijekom liječenja acitretinom i 2 mjeseca nakon liječenja. Do 3 godine nakon prestanka primjene acitretina rizik je manji (osobito u žena koje nisu uzimale alkohol), ali se ne može u potpunosti isključiti zbog mogućeg stvaranja etretinata. Stoga prije početka liječenja Neotigasonom liječnik mora jasno i detaljno upoznati bolesnice s mjerama opreza koje moraju poduzeti, uključujući rizike i moguće posljedice ukoliko dođe do trudnoće tijekom liječenja Neotigasonom ili tijekom tri godine po završetku liječenja.
 - 10.) Bolesnice reproduktivne dobi ne smiju konzumirati alkohol (u pićima, hrani ili lijekovima) tijekom liječenja acitretinom i 2 mjeseca nakon prestanka liječenja (vidjeti dijelove 4.4,4.5 i 5.2).

Acitretin je izrazito teratogen. Njegova primjena je kontraindicirana u žena koje mogu zatrudnjeti tijekom ili unutar 3 godine nakon prestanka liječenja. Rizik za rođenjem djeteta s anomalijama je iznimno visok ako se acitretin uzima prije ili tijekom trudnoće, bez obzira na to koliko se dugo uzima i u kojoj dozi.

Osnovna metoda kontracepcije može biti kombinirana hormonska kontracepcija ili intrauterini uložak, ali se također preporuča istodobna primjena kondoma ili dijafragme (opne). Ne preporučuju se hormonski kontraceptivi koji sadrže samo progesteron (mini pilule) zbog mogućeg utjecaja na njihov kontraceptivni učinak.

Za bolesnike muškog spola liječene acitretinom, dostupni podaci, temeljeni na izloženosti majke sjemenju i sjemenju tekućini, pokazuju minimalni rizik za teratogene učinke, ako ih uopće ima.

Trudnoća

Neotigason je kontraindiciran tijekom trudnoće (vidjeti dio 4.3).

Dojenje

Acitretin se ne smije primjenjivati tijekom dojenja (vidjeti dio 4.3).

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Prijavljeni su slučajevi slabljenja noćnog vida tijekom liječenja Neotigasonom. Bolesnike se mora savjetovati o tom mogućem problemu i upozoriti ih da budu izuzetno pažljivi ukoliko noću upravljaju nekim motornim vozilom. Probleme s vidom treba pažljivo pratiti (vidjeti dio 4.8).

4.8. Nuspojave

Nuspojave se mogu zapaziti u većine bolesnika liječenih acitretinom. Većina kliničkih nuspojava Neotigasona ovisi o dozi te se u pravilu dobro podnose pri preporučenim dozama. Međutim, toksična doza Neotigasona blizu je terapijske doze te većina bolesnika osjeti neke nuspojave tijekom početnog razdoblja u kojem se doza prilagođava. One su obično reverzibilne nakon sniženja doze ili prestanka liječenja. Najčešće su zahvaćene koža i sluznice pa se preporuča upozoriti bolesnike na to prije početka liječenja. Ponekad je na početku liječenja zapaženo početno pogoršanje simptoma psorijaze.

Najčešće zapažene nuspojave su simptomi hipervitaminoze A, npr. suhoća usana, koja se može ublažiti primjenom masne kreme.

Nuspojave acitretina prijavljene u kliničkim ispitivanjima, kao i one prijavljene nakon stavljanja lijeka u promet, navedene su niže prema klasifikaciji organskih sustava i kategorijama učestalosti. Kategorije učestalosti definirane su kao:

Vrlo često ($\geq 1/10$)

Često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$)

Manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$)

Rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$)

Vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$)

Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)

Infekcije i infestacije	
Nepoznato	Vulvovaginitis uzrokovan <i>Candidom albicans</i>
Poremećaji imunološkog sustava	
Nepoznato	Preosjetljivost tipa I
Psihijatrijski poremećaji	
Nepoznato	Promijenjeno raspoloženje, psihotični poremećaj
Poremećaji živčanog sustava	

Često	Glavobolja
Manje često	Omaglica
Rijetko	Periferna neuropatija
Vrlo rijetko	Benigna intrakranijalna hipertenzija (vidjeti dio 4.4)
Poremećaji oka	
Vrlo često	Suhoća i upala mukoznih membrana (npr. konjunktivitis, kseroftalmija)*
Manje često	Zamućen vid
Vrlo rijetko	Noćna sljepoća (vidjeti dio 4.4), ulcerativni keratitis
Poremećaji uha i labirinta	
Nepoznato	Oštećenje sluha, tinitus
Krvožilni poremećaji	
Nepoznato	Crvenilo uz osjećaj vrućine, sindrom kapilarnog curenja/sindrom retinoične kiseline
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	
Vrlo često	Suhoća i upala sluznica (npr. krvarenje iz nosa i rinitis)
Nepoznato	Disfonija
Poremećaji probavnog sustava	
Vrlo često	Suhoća usta, žeđ
Često	Stomatitis, smetnje u probavnom sustavu (npr. bol u abdomenu, proljev, mučnina, povraćanje)
Manje često	Gingivitis
Nepoznato	Dizgeuzija, rektalno krvarenje
Poremećaji jetre i žuči	
Manje često	Hepatitis
Vrlo rijetko	Žutica
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	
Vrlo često	Heilitis, pruritus, alopecija, ljuštenje kože (cijelog tijela, osobito dlanova i tabana)
Često	Koža sklona ozljedama, ljepljiva koža, dermatitis, poremećena struktura dlake, lomljivi nokti, paronihija, eritem
Manje često	Ragade, bulozni dermatitis, fotosenzitivna reakcija
Nepoznato	Piogeni granulom, suhoća kože koja može biti povezana s perutanjem, stanjivanjem, eritemom (osobito lica), stanjivanje kose i vidljiva alopecija **, granulomatozne lezije, znojenje, ragade u kutovima usnica, madaroza, , eksfolijativni dermatitis
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	
Često	Artralgija, mialgija
Vrlo rijetko	Bol u kostima, egzostoza (održavanje liječenja može dovesti do progresije postojeće spinalne hiperostoze, pojave novih hiperostotskih lezija i izvankeštane kalcifikacije, kao što je zapaženo pri dugotrajnom sustavnom liječenju retinoidima) (vidjeti dio 4.4)
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	
Često	Periferni edem
Nepoznato	Malaksalost, omamljenost
Pretrage	
Vrlo često	Poremećeni testovi jetrene funkcije (prolazno, obično reverzibilno povećanje transaminaza i alkalne fosfataze) (vidjeti dio 4.4) Poremećena razina lipida (tijekom liječenje visokim dozama acitretina pojavljuje se reverzibilni porast triglicerida i kolesterola u serumu,

	osobito u visokorizičnih bolesnika i tijekom dugotrajnog liječenja (vidjeti dio 4.4). Ne može se isključiti povezani rizik za aterogenezu ako ovo stanje potraje.
--	--

* Suhoća spojnice oka može uzrokovati blagu do umjerenu upalu spojnice ili kseroftalmiju te uzrokovati nepodnošenje kontaktnih leća. To se može ublažiti primjenom umjetnih suza ili lokalnim antibioticima.

*** Obično zapaženo 4 do 8 tjedana nakon početka liječenja, reverzibilno nakon prestanka uzimanja Neotigasona. U većine bolesnika dolazi do potpunog oporavka u razdoblju od 6 mjeseci nakon prekida liječenja.

Pedijatrijska populacija

Povremeno su prijavljene promjene kostiju u djece, uključujući prerano zatvaranje epifize, koštane hiperostoze i izvanakoštane kalcifikacije nakon dugotrajnog liječenja etretinatom, pa se ti učinci mogu očekivati i uz primjenu acitretina. U djece se trebaju pomno pratiti parametri rasta i razvoj kostiju.

Dijabetički bolesnici

Retinoidi mogu poboljšati ili pogoršati toleranciju glukoze (vidjeti dio 4.4).

Prijavljivanje sumnji na nuspojave

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9. Predoziranje

U slučaju predoziranja potrebno je odmah prekinuti primjenu acitretina.

Simptomi predoziranja su identični onima kod akutne hipervitaminoze A: teška glavobolja, vrtoglavica, mučnina ili povraćanje, omamljenost, razdražljivost i svrbež. Znakovi i simptomi slučajnog ili namjernog predoziranja Neotigasonom su vjerojatno jednaki. Specifično liječenje nije potrebno zbog niske akutne toksičnosti lijeka.

Zbog varijabilne apsorpcije lijeka, ispiranje želuca može biti korisno unutar prvih nekoliko sati nakon uzimanja lijeka.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Pripravci za terapiju psorijaze, Retinoidi za terapiju psorijaze, ATK oznaka: D05BB02

Mehanizam djelovanja

Poznato je da je retinol (vitamin A) nužan za normalan epitelni rast i diferencijaciju, iako mehanizam djelovanja još nije poznat. Retinol i retinoična kiselina imaju sposobnost poništavanja hiperkeratotičnih i metaplastičnih promjena na koži. Ovi učinci se, međutim, postižu primjenom doza sa značajnom lokalnom ili sustavnom toksičnošću. Acitetrin, sintetski aromatski derivat retinoične kiseline, ima poželjan terapijski omjer, s većim i specifičnijim inhibicijskim učinkom na psorijazu i poremećaje keratinizacije epitela. Uobičajeni terapijski odgovor na acitetrin je ljuštenje (s ili bez eritema) te normalna ponovna epitelizacija.

Acitretin je glavni aktivni metabolit etretinata.

5.2. Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Acitretin postiže vršnu koncentraciju u plazmi od 1 do 4 sata nakon uzimanja lijeka. Biorasploživost peroralno primijenjenog acitretina veća je kada se lijek uzima s hranom. Biorasploživost jedne doze iznosi oko 60%, ali je varijabilnost među bolesnicima znatna (36% – 95%).

Distribucija

Acitretin je visoko lipofilan i brzo prodire u tkiva. Vezivanje acitretina na proteine prelazi 99%. U ispitivanjima provedenima na životinjama, acitretin je prošao placentalnu barijeru u dovoljnim količinama da uzrokuje deformacije fetusa. Zbog njegovih lipofilnih svojstava može se pretpostaviti da acitretin u značajnim količinama prelazi i u majčino mlijeko.

Biotransformacija

Acitretin se metabolizira izomeracijom u 13-cis izomer (*cis* acitretin), glukouronidacijom i cijepanjem bočnog lanca.

Klinički je dokazana mogućnost stvaranja etretinata pri istodobnom uzimanju acitretina i alkohola. Etretinat je vrlo teratogen i ima dulji poluvijek eliminacije (otprilike 120 dana) nego acitretin (vidjeti dijelove 4.4, 4.5 i 4.6).

Eliminacija

Ispitivanja primjene višestrukih doza u bolesnika u dobi od 21 do 70 godina pokazala su da poluvrijeme eliminacije iznosi otprilike 50 sati za acitretin i 60 sati za njegov glavni metabolit u plazmi, *cis* acitretin, koji je također teratogen. Uzevši u obzir najduže opaženo poluvrijeme eliminacije acitretina (96 sati) i *cis* acitretina (123 sata) u tih bolesnika te uz pretpostavku da je kinetika linearna, može se predvidjeti da se više od 99% lijeka eliminira unutar 36 dana nakon prekida dugotrajnog liječenja. Nadalje, koncentracije acitretina i *cis* acitretina u plazmi spustile su se ispod granice osjetljivosti ispitivanja (<6 ng/ml) unutar 36 dana po prestanku liječenja. Acitretin se u potpunosti izlučuje u obliku metabolita putem bubrega i žuči u približno jednakim omjerima.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

U nekliničkim ispitivanjima podnošljivosti acitretina nisu zamijećeni značajni mutageni ili karcinogeni učinci niti je dokazana direktna jetrena toksičnost. Za acitretin je utvrđena visoka teratogenost u životinja.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

10 mg kapsule

glukoza tekuća, suha raspršina
natrijev askorbat,
želatina
mikrokristalična celuloza

Tijelo kapsule

titanijev dioksid (E171)
želatina

Kapa kapsule

željezov oksid, crni (E172)
željezov oksid, žuti (E172)
željezov oksid, crveni (E172)
titanijev dioksid (E171)
želatina

25 mg kapsule

glukoza tekuća, suha raspršina
natrijev askorbat
želatina
mikrokristalična celuloza

Tijelo kapsule

željezov oksid, žuti (E172)
želatina

Kapa kapsule

željezov oksid, crni (E172)
željezov oksid, žuti (E172)
željezov oksid, crveni (E172)
titanijev dioksid (E171)
želatina

Tinta za označavanje kapsule (10 mg i 25 mg kapsula)

šelak
N-butilni alkohol
izopropilni alkohol
propilenglikol
amonijev hidroksid
željezov oksid, crni (E172)

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok valjanosti

3 godine.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi ispod 25°C.
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

30 kapsula u blisteru (PVC/PVDC//Al).

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Nema posebnih zahtjeva za zbrinjavanje.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nizozemska

8. BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Neotigason 10 mg tvrde kapsule: HR-H-047281874

Neotigason 25 mg tvrde kapsule: HR-H-770001325

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 14. kolovoza 1996.

Datum posljednje obnove odobrenja: 19. travnja 2017.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

28. kolovoza 2024.