

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

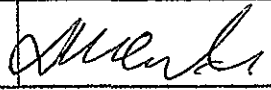
1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Neotigason® 10 mg capsules / Неотигазон 10 mg капсули
Neotigason® 25 mg capsules / Неотигазон 25 mg капсули

~~Ацитретин~~

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО

Приложена към 11-13195 / 11-13196
разрешение за употреба № 29.05.06г

697/22-05-06 

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Капсули с кафяво капаче и бяло тяло, с черен надпис ROCHE, отпечатан върху капачето и тялото, съдържащи 10 mg ацитретин.

Капсули с кафяво капаче и жълто тяло, с черен надпис ROCHE, отпечатан върху капачето и тялото, съдържащи 25 mg ацитретин.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Капсули за перорално приложение.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. Показания

Тежък псориазис върху обширни участъци от кожата, резистентен на други форми на лечение.

Палмо-плантарен пустулозен псориазис.

Тежка вродена ихтиоза.

Тежка форма на болестта на Darier (фоликуларна кератоза).

4.2. Дозировка и начин на употреба

Препоръчва се Neotigason да се предписва или да се прилага само под наблюдение на специалист – дерматолог.

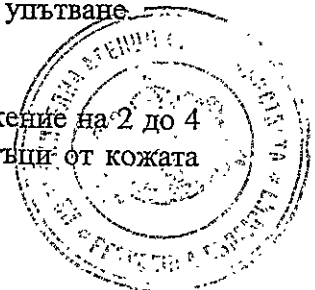
Neotigason капсули са за перорално приложение.

Капсулите трябва да се приемат веднъж дневно с храна или с мляко.

Наблюдава се значително вариране в резорбцията и степента на метаболизиране на Neotigason. Това налага индивидуално коригиране на дозировката. Поради тази причина следните препоръки за дозиране може да служат само като упътване.

Възрастни

Началната дневна доза трябва да бъде 25 mg или 30 mg в продължение на 2 до 4 седмици. След този период на начално лечение засегнатите участъци от кожата



трябва да покажат подчертан отговор и/или да се проявят нежеланите ефекти. След оценка на началния период на лечение, може да се наложи постепенно повишаване или намаляване на дозата, за да се достигне желаният терапевтичен отговор с минимални нежелани ефекти. Обикновено, с дневна доза от 25 – 50 mg, прилагана за още 6 до 8 седмици, се достигат оптимални терапевтични резултати. В някои случаи обаче може да е необходимо да се увеличи дозата до максимум 75 mg дневно.

При пациентите с болестта на Darier може да е подходяща начална доза от 10 mg. Дозата трябва да се повишава внимателно, като може да възникнат изоморфни реакции.

Лечението при пациенти с псориазис, чиито лезии са се подобрили достатъчно, може да се преустанови. Рецидивите трябва да се лекуват по описания по-горе начин.

При пациентите с тежка вродена ихтиоза и тежка форма на болестта на Darier може да се наложи лечение в продължение на повече от 3 месеца. Трябва да се прилага най-ниската ефективна доза, която да не надхвърля 50 mg дневно.

Продължителната употреба над 6 месеца е противопоказана, тъй като съществуват ограничени клинични данни за пациенти, лекувани в продължение на повече от това време.

Пациенти в напреднала възраст

Препоръките за дозиране са същите като при останалите възрастни.

Деца

Поради възможните тежки нежелани ефекти, свързани с продължително лечение, употребата на Neotigason при деца е противопоказана, освен ако, по мнението на лекаря, ползата значително надхвърля риска.

Дозировката трябва да се определи според телесното тегло. Дневната доза е около 0.5 mg/kg. В някои случаи за ограничен период от време може да са необходими по-високи дози (до 1 mg/kg дневно), но само до максимално 35 mg дневно. Поддържащата доза трябва да е колкото е възможно по-ниска поради възможните късни нежелани ефекти.

Комбинирана терапия

Другото дерматологично лечение, особено употребата на кератолитици, обикновено трябва да се преустанови преди приложението на Neotigason. Употребата на локални кортикостероиди или емолиенти под формата на маз обаче може да продължи, ако е показана.

Когато Neotigason се прилага в комбинация с други видове лечение, може да бъде възможно, в зависимост от индивидуалния отговор на пациента, да се намали дозировката на Neotigason.

4.3. Противопоказания



Neotigason е силно тератогенен. Употребата му е противопоказана при бременни жени и жени, които биха могли да забременеят по време или до 2 години след преустановяване на лечението (вж. точка 4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки за употреба).

Neotigason е противопоказан при жени, които кърмят.

Neotigason е противопоказан при пациенти с чернодробно или бъбречно увреждане и при пациенти с хронично повишени стойности на липидите в кръвта.

Има съобщения за редки случаи на доброкачествена вътречерепна хипертония след приложение на Neotigason и тетрациклини. Поради това допълнително лечение с антибиотици, като тетрациклините, е противопоказано.

Съобщава се за повишен риск от хепатит при едновременна употреба на метотрексат и етретинат. Следователно, едновременната употреба на метотрексат и Neotigason трябва да се избягва.

Едновременното приложение на Neotigason с други ретиноиди или продукти, съдържащи високи дози витамин А (напр. над препоръчаните дози от 4000 – 5000 IU дневно, съдържащи се в храната), е противопоказано поради риск от хипервитаминоза А.

Neotigason е противопоказан в случаи на свръхчувствителност към продукта (ацитретин или помощните вещества) или към други ретиноиди.

4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки за употреба

Neotigason трябва да се предписва само от лекари, които имат опит с употребата на системни ретиноиди и разбират риска от тератогенност, свързан с лечението с ацитретин.

Neotigason е силно тератогенен. Рискът от раждане на дете с малформации е изключително висок, ако Neotigason се приема преди или по време на бременност, независимо от продължителността на употребата или от дозировката. Феталната експозиция на Neotigason винаги е свързана с риск от вродени малформации.

Neotigason е противопоказан при жени с детероден потенциал, освен ако не са спазени следните условия:

1. Преди началото на лечение с Neotigason е изключено наличие на бременност (отрицателен тест за бременност до 2 седмици преди началото на лечението). Когато е възможно, се препоръчва ежемесечно повторение на теста за бременност по време на лечението.
2. Жената започва лечението с Neotigason само на втория или третия ден от следващия менструален цикъл.
3. След като е изключена бременност, всяка жена с детероден потенциал,

която получава Neotigason, трябва да използва ефективна контрацепция в продължение на поне 1 месец преди лечението, по време на лечението и най-малко 2 години след преустановяването му.

Дори жени, които обикновено не практикуват контрацепция поради анамнеза за инфертилитет, трябва да се посъветват да го правят, докато приемат Neotigason.

4. Същите ефективни контрацептивни мерки трябва да се прилагат без прекъсване всеки път, когато лечението се повтаря, независимо колко продължителен е бил междинният период, и трябва да продължат до 2 години след това.
5. Всяка бременност, възникнала по време на лечение с Neotigason или през следващите 2 години след преустановяване на лечението, носи висок риск от тежки фетални малформации. Поради това, преди започване на лечение с Neotigason, лекуващият лекар трябва да обясни ясно и подробно какви предпазни мерки трябва да се предприемат. Това трябва да включва рисковете и възможните последици от бременност, възникнала по време на лечение с Neotigason и през следващите 2 години след преустановяването му.
6. Жената е подготвена и може да разбере риска и да прилага ефективна контрацепция и потвърждава, че е разбрала предупрежденията.

С оглед на значението на горните предпазни мерки, лекарите имат на разположение листовката на Neotigason, като силно се препоръчва тя да се дава на всички пациенти.

Ако се избере пероралната контрацепция като най-подходящият контрацептивен метод за жените, лекувани с ретиноиди, тогава се препоръчват комбинирани продукти, съдържащи естроген-гестаген.

Пациентите не трябва да даряват кръв по време на лечението или най-малко една година след преустановяване на терапията с Neotigason. Теоретично съществува малък риск от преливане на кръв, дарена от пациент, лекуван с Neotigason, на жена в първото тримесечие на бременността.

Доказано е, че във високи дози, надвишаващи препоръчаните за употреба при хора, ацитретин засяга неблагоприятно диафизите и спонгиозната част на костите при животни. Тъй като има съобщения за хиперостоза и извънкостна калцификация след продължително лечение с етретинат при хора, този ефект трябва да се очаква и при лечение с ацитретин.

Тъй като се съобщава за отделни случаи на костни промени при деца, включително преждевременно затваряне на епифизите, скелетна хиперостоза и извънкостна калцификация след продължително лечение с етретинат, тези ефекти може да се очакват и при лечение с ацитретин. Поради това не се препоръчва употребата на Neotigason при деца. Ако, при изключителни обстоятелства, се предприеме такова лечение, детето трябва да се наблюдава внимателно за отклонения в мускулно-скелетното развитие.

При възрастни, лекувани продължително с Neotigason, периодично трябва да се извършват подходящи изследвания с оглед на възможни отклонения в

осификацията (вж. точка 4.8. Нежелани ефекти). Всички пациенти, които се оплакват от атипични мускулно-скелетни симптоми при лечение с Neotigason, трябва веднага и цялостно да се изследват, за да се изключат възможни костни промени, индуцирани от ацитретин. При откриване на клинично значими промени в костите или ставите, лечението с Neotigason трябва да се преустанови.

Ефектите на UV светлина се засилват при лечение с ретиноиди и поради това пациентите трябва да избягват прекомерно излагане на слънце, както и неконтролираната употреба на ултравиолетови лампи.

Чернодробната функция трябва да се изследва преди началото на лечението с Neotigason, всяка 1-2 седмици през първите 2 месеца след началото на терапията и след това през интервали от 3 месеца по време на лечението. При откриване на отклонения трябва да се започне ежеседмичен контрол. Ако чернодробната функция не се върне към нормата или се влоши допълнително, лечението с Neotigason трябва да се прекрати. В такива случаи се препоръчва да се продължи мониторирането на чернодробната функция в продължение на най-малко 3 месеца.

Трябва да се мониторира серумния холестерол и серумните триглицериди (изследвани на гладно), особено при високорискови пациенти (нарушения на липидния метаболизъм, захарен диабет, затлъстяване, алкохолизъм) и по време на продължително лечение.

При диабетици ретиноидите може да променят толерантността към глюкозата. Поради това в началото на лечението нивата на кръвната захар трябва да се проверяват по-често от обикновеното.

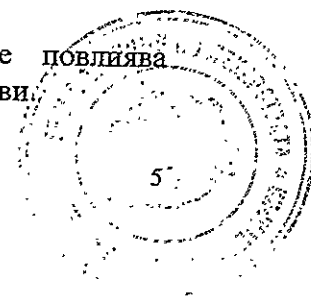
4.5. Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Наличните данни показват, че едновременният прием на ацитретин с етанол води до образуване на етретинат. Не може да се изключи обаче и формирането на етретинат без едновременен прием на алкохол. Поради това, тъй като елиминационният полуживот на етретинат е 120 дни, контрацептивният период след лечението при жени с детероден потенциал трябва да бъде 2 години (вж. точка 4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки за употреба).

Има съобщения за повишен риск от хепатит след едновременно приложение на метотрексат и етретинат. Следователно, едновременната употреба на метотрексат и Neotigason трябва да се избягва (вж. точка 4.3. Противопоказания).

Трябва да се знае, че при едновременно приложение с фенитоин Neotigason частично намалява свързването на фенитоина с протеините. Клиничното значение на това все още не е известно.

Проучванията на взаимодействията показват, че ацитретин не повлиява антиовулаторното действие на комбинираните перорални контрацептиви.



Досега не са наблюдавани взаимодействия между Neotigason и други вещества (напр. дигоксин, циметидин).

4.6. Бременност и лактация

Neotigason е противопоказана по време на бременност, тъй като той е известен тератоген за човека.

Употребата на Neotigason е противопоказана при жени, които кърмят. Тя е противопоказана и при жени с детероден потенциал, освен ако те не отговарят на специфични критерии (вж. точка 4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки за употреба).

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Има съобщения за намалено нощно вждане по време на лечение с Neotigason. Пациентите трябва да знаят за този потенциален проблем и да се предупреждават да бъдат внимателни, когато шофират или работят с машини през нощта. Проблемите със зрението трябва да се мониторират внимателно (вж. точка 4.8. Нежелани ефекти).

4.8. Нежелани ефекти

Повечето от клиничните нежелани ефекти на Neotigason са дозо-зависими и обикновено се понасят добре при препоръчаните дози. Токсичната доза на Neotigason обаче е близка до терапевтичната и повечето пациенти получават някакви нежелани ефекти по време на началния период на лечение, докато дозата се адаптира. Те обикновено са обратими при намаляване на дозата или преустановяване на лечението.

Най-често се засягат кожата и лигавиците и се препоръчва пациентите да са предупредени за това преди началото на лечението.

Кожна: Сухотата на кожата може да бъде свързана с лющене, изтъняване, еритема (особено на лицето) и сърбеж. Може да се наблюдава палмарна и плантарна ексфолиация. Често се появяват лепкава кожа и дерматит. Наблюдавани са чувствителност на епидермиса, чупливост на ноктите и паронихия.

Понякога се съобщава за булозни обриви и абнормен строеж на космите. Може да се наблюдава изтъняване на косата и подчертана алопеция, обикновено на 4-та до 8-та седмица от началото на лечението, които са обратими след преустановяване на приложението на Neotigason. При повечето пациенти пълно възстановяване обикновено се наблюдава до 6 месеца след прекратяване на лечението.

Понякога са наблюдавани грануломатозни лезии.

Нечесто се съобщава за изпотяване.

Рядко пациентите може да получат реакции на фоточувствителност.

Лигавици: Има съобщения за сухота на лигавиците, понякога с ерозии, засягащи устните, устата, конюнктивите и назалната лигавица. Рядко са наблюдавани разязвявания на роговицата.

Сухотата на конюнктивите може да доведе до лек до умерен конюнктивит или ксерофталмия и предизвиква непоносимост към контактни лещи; тя може да се облекчи чрез лубрикация с изкуствени сълзи или локално приложение на антибиотици.

Наблюдавани са хейлит, рагади в ъгълчетата на устата, сухота на устата и жажда. Понякога се съобщава за стоматит, гингивит и нарушения на вкуса.

Наблюдавани са ринит и епистаксис.

Централна нервна система: Нечесто възниква главоболие. Има съобщения за доброкачествена вътречерепна хипертония. Пациенти с тежко главоболие, гадене, повръщане и зрителни нарушения трябва да преустановят лечението с Neotigason незабавно и да се изпратят за преглед и лечение при невролог.

Невро-сензорна система: В отделни случаи се съобщава за размазано или намалено нощно зрение.

Мускулно-скелетна система: Може да се появят миалгия и артралгия, свързани с намалена поносимост към натоварване. Има съобщения и за костна болка.

Поддържащото лечение може да доведе до хиперостоза и извънкостна калцификация, както това е наблюдавано при продължително системно лечение с други ретиноиди.

Стомашно-чревен тракт: Нечесто се съобщава за гадене. Рядко са наблюдавани повръщане, диария и коремна болка.

Нарушения на черния дроб и жлъчната система: Може да се наблюдава преходно, обикновено обратимо повишение на серумните нива на чернодробните ензими. Ако то е значително, може да се наложи намаление на дозата или преустановяване на лечението. Рядко са наблюдавани жълтеница и хепатит.

Нарушения на метаболизма: Наблюдавано е повишение на серумните триглицериди над референтните стойности, особено при наличие на предразполагащи фактори, като фамилна анамнеза за липидни нарушения, затлъстяване, злоупотреба с алкохол, захарен диабет или тютюнопушене. Промените са дозо-зависими и може да се овладеят с диета (включително ограничаване на приема на алкохол) и/или намаление на дозата на Neotigason. Наблюдавано е повишение на серумните стойности на холестерола.

Сърдечносъдова система: Има отделни съобщения за периферен оток и зачервяване на кожата.

Разни реакции: По време на лечение с ацитретин е отбелязана повишена честота на вулво-вагинит, дължащ се на *Candida albicans*. Нечесто се съобщава за неразположение и сънливост.

4.9 Предозиране

Проявите на остра токсичност на витамин А включват силно главоболие, гадене или повръщане, сънливост, раздразнителност и сърбеж. Признаците и симптомите на случайно или преднамерено предозиране с Neotigason най-вероятно ще бъдат подобни. Очаква се те да бъдат обратими и да преминат без необходимост от лечение.

Поради вариращата резорбция на лекарството, стомашната промивка може да бъде полезна през първите часове след поглъщането.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антипсориазични лекарствени продукти за системно приложение, АТС код: D05BB02

Известно е, че ретинол (витамин А) е от жизненоважно значение за нормалния растеж и диференциация на епитела, въпреки че механизмът на този ефект още не е установен. Ретинолът и ретиноевата киселина могат да противодействат на хиперкератозни и метапластични кожни промени. Тези ефекти обаче обикновено се получават само при дози, свързани със значителна локална или системна токсичност. Ацитретин, синтетично ароматно производно на ретиноевата киселина, има благоприятно терапевтично съотношение, с по-голям и по-специфичен инхибиторен ефект при псориазис и нарушения на кератинизацията на епитела. Обичайният терапевтичен отговор на ацитретин се състои в десквамация (със или без еритема), последвана от по-нормално повторно епителизиране.

Ацитретин е основният активен метаболит на етретинат.

5.2. Фармакокинетични свойства

Резорбция

Ацитретин достига максимална плазмена концентрация 1-4 часа след поглъщането на лекарството. Бионаличността на перорално приложен ацитретин се увеличава от храната. Бионаличността на единична доза е приблизително 60%, но интериндивидуалната вариабилност е значителна (36-95%).

Разпределение

Ацитретин е силно липофилен и навлиза лесно в телесните тъкани. Свързването на ацитретин с плазмените протеини надхвърля 99%. При експерименталните проучвания при животни ацитретин преминава плацентарната бариера в



количества, достатъчни да предизвикат фетални малформации. Поради липофилната му природа може да се приеме, че ацитретин преминава в кърмата в значителни количества.

Метаболизъм

Ацитретин се метаболизира чрез изомеризация до своя 13-*cis* изомер (*cis* ацитретин), чрез глюкуронизиране и разцепване на страничната верига.

Елиминиране

Изследвания с многократно приложение на пациенти на възраст 21-70 години са показали, че елиминационният полуживот е приблизително 50 часа за ацитретин и 60 часа за основния му метаболит в плазмата, *cis* ацитретин, който също е тератоген. Като се има предвид най-продължителния елиминационен полуживот, наблюдаван при тези пациенти за ацитретин (96 часа) и *cis* ацитретин (123 часа), както и линейната кинетика, може да се прогнозира, че повече от 99% от лекарството се елиминира до 36 дни след преустановяването на продължителна терапия. Освен това, плазмените концентрации на ацитретин и *cis* ацитретин се понижават под границите на чувствителност на метода (< 6 ng/ml) до 36 дни след преустановяване на лечението. Ацитретин се екскретира изцяло под формата на метаболити, в приблизително еднакви части през бъбреците и през жлъчката.

5.3. Преклинични данни за безопасност

Не е отбелязано.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. Списък на помощните вещества

Малтодекстрин, натриев аскорбат, желатин, пречистена вода, микрокристална целулоза, железен оксид черен (E172), железен оксид жълт (E172), железен оксид червен (E172), титаниев диоксид (E171).

6.2. Несъвместимости

Няма.

6.3. Срок на годност

Neotigason капсули има срок на годност 3 години.

6.4. Специални предпазни мерки при съхранение

Да се съхранява в оригиналната опаковка. Да не се съхранява над 25°C.

6.5. Вид и състав на контейнера

Блистери от тройно фолио PVC/PE/PVDC (Триплекс) с алуминиево покривно фолио, които съдържат 10 капсули. Опаковките съдържат 30 или 100 капсули.

6.6. Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Рош България ЕООД, ул. "Бяло поле" №16, София 1618, България.

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Neotigason 10 mg капсули – П-3533/17.05.2001

Neotigason 25 mg капсули - П-3534/17.05.2001

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

17.05.2001

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Февруари 2006

Neotigason е регистрирана търговска марка.

