

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

Neotigason 10 mg  
Neotigason 25 mg  
tvrdé kapsuly

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Neotigason 10 mg: Jedna tvrdá kapsula obsahuje 10 mg acitretínu.  
Neotigason 25 mg: Jedna tvrdá kapsula obsahuje 25 mg acitretínu.

#### Pomocná látka so známym účinkom

Neotigason 10 mg: Jedna tvrdá kapsula obsahuje 16,4 mg glukózy.  
Neotigason 25 mg: Jedna tvrdá kapsula obsahuje 41 mg glukózy.

Pozri časť 4.4. Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Tvrdá kapsula.

Neotigason 10 mg: Kapsuly veľkosti 4 zložené z hnedého vrchnáka a bieleho tela s čiernym nápisom „10“ na tele kapsuly.

Neotigason 25 mg: Kapsuly veľkosti 1 zložené z hnedého vrchnáka a žltého tela s čiernym nápisom „25“ na tele kapsuly.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

Retinoid na perorálnu liečbu závažných foriem psoriázy a ochorení postihujúcich keratinizáciu.

Závažné formy psoriázy vrátane

- erythrodermálnej psoriázy,
- lokálnej alebo generalizovanej pustulóznejs psoriázy.

Závažné poruchy keratinizácie, ako je

- kongenitálna ichtyóza,
- pityriasis rubra pilaris,
- Darierova choroba,
- iné poruchy keratinizácie, ktoré sú rezistentné na inú liečbu.

#### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Neotigason má predpisovať lekár, ktorý má skúsenosti s používaním systémových retinoidov a pozná riziko teratogenity spojené s liečbou acitretínom (pozri časť 4.6).

#### Dávkovanie

Vzhľadom na rozdiely v absorpcii a metabolizme acitretínu sa musí dávkovanie individuálne prispôbiť.

#### *Dospelí*

Začiatková denná dávka je 25 mg (t. j. jedna 25 mg kapsula) alebo 30 mg (t. j. tri 10 mg kapsuly).

Užíva sa 2 – 4 týždne a môže priniesť uspokojivé terapeutické výsledky.

Udržiavacia dávka závisí od klinickej účinnosti a znášanlivosti lieku. Zvyčajne je denná dávka 25 – 50 mg. Užíva sa nasledujúcich 6 – 8 týždňov, čo prináša optimálne liečebné výsledky.

V niektorých nevyhnutných prípadoch môže byť potrebné zvýšiť dávku až na maximálnu povolenú dávku 75 mg/deň (t. j. tri 25 mg kapsuly).

U pacientov s psoriázou možno liečbu ukončiť vtedy, keď lézie ustúpia v dostatočnej miere. Relapsy ochorenia sa liečia spôsobom uvedeným vyššie.

Pri poruchách keratinizácie je udržiavacia liečba zvyčajne potrebná, má sa však užívať čo najnižšia dávka. Môže byť nižšia ako 20 mg/deň a nesmie presiahnuť 50 mg/deň.

#### *Pediatrická populácia*

Vzhľadom na možné závažné nežiaduce účinky spojené s dlhodobou liečbou je potrebné starostlivo zvážiť riziko liečby oproti jej terapeutickému prínosu. Acitretín sa má použiť iba vtedy, ak zlyhali všetky alternatívne spôsoby liečby.

Dávkovanie sa má stanoviť podľa telesnej hmotnosti. Denná dávka je okolo 0,5 mg/kg. Vyššie dávky (až do 1 mg/kg/deň) môžu byť v niektorých prípadoch potrebné počas časovo obmedzeného obdobia, avšak dávka 35 mg/deň sa nesmie prekročiť. Vzhľadom na možnosť manifestácie dlhodobých nežiaducich účinkov má byť udržiavacia dávka čo najnižšia.

#### *Kombinovaná liečba*

Ak sa acitretín používa v kombinácii s inými druhmi liečby, je možné znížiť jeho dávkovanie v závislosti od pacientovej individuálnej odpovede na liečbu.

V štandardnej lokálnej liečbe je možné vo všeobecnosti pokračovať, pretože neinterferuje s liečbou acitretínom.

#### Spôsob podávania

Na perorálne použitie.

Kapsuly sa majú podľa možnosti užívať nerozhrýzené raz denne s jedlom alebo mliekom.

### **4.3 Kontraindikácie**

Precitlivosť na liečivo, iné retinoidy alebo ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

**Acitretín je vysoko teratogénny, a preto sa nesmie používať počas gravidity. Rovnaká zásada sa vzťahuje aj na ženy vo fertilnom veku, ktoré nepoužívajú spoľahlivú (účinnú) antikoncepciu 1 mesiac pred liečbou, počas nej a 3 roky po jej ukončení (pozri časť 4.6).**

Dojčenie.

Závažná porucha funkcie pečene.

Závažná porucha funkcie obličiek.

Chronické abnormálne zvýšenie hodnôt krvných lipidov.

Súbežné použitie acitretínu s:

- tetracyklínmi. Acitretín aj tetracyklíny môžu spôsobiť zvýšenie intrakraniálneho tlaku, preto je ich súbežné použitie kontraindikované (pozri časť 4.5).
- metotrexátom. Po kombinovanom použití metotrexátu a etretinátu sa pozorovalo zvýšené riziko vzniku hepatitídy, preto je súbežné použitie acitretínu s metotrexátom kontraindikované (pozri časť 4.5).
- vitamínom A alebo inými retinoidmi. Existuje riziko vzniku hypervitaminózy A (pozri časť 4.5).

#### 4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

##### **Teratogénne účinky**

Neotigason je silný teratogén pre ľudí spôsobujúci vysoký výskyt závažných a život ohrozujúcich vrodených porúch.

**Neotigason je prísne kontraindikovaný u:**

- tehotných žien,
- žien vo fertilnom veku, pokiaľ nespĺňajú všetky podmienky Programu na prevenciu gravidity.

##### Program na prevenciu gravidity

Tento liek je TERATOGENNÝ.

Acitretín je kontraindikovaný u žien vo fertilnom veku, pokiaľ nie sú splnené všetky nasledovné podmienky Programu na prevenciu gravidity:

- Pacientka má závažnú formu psoriázy (vrátane erythrodermálnej psoriázy, lokálnej alebo generalizovanej pustulóznejs psoriázy), inú závažnú poruchu keratinizácie (kongenitálna ichthyóza, pityriasis rubra pilaris, Darierova choroba a iné poruchy keratinizácie, ktoré sú rezistentné na inú liečbu (pozri časť 4.1 „Terapeutické indikácie“).
- Možnosť otehotnenia sa musí posúdiť u všetkých pacientok.
- Pacientka porozumela teratogénnemu riziku v prípade gravidity.
- Pacientka chápe nutnosť striktných lekárskeho kontrol v stanovených mesačných intervaloch.
- Pacientka chápe a akceptuje nutnosť používania účinnej antikoncepcie bez prerušenia 1 mesiac pred začiatkom liečby, počas liečby a 3 roky po ukončení liečby. Má sa použiť aspoň jedna vysoko účinná (t. j. nezávislá od používateľky) alebo dve doplňujúce sa formy antikoncepcie závislé od používateľky.
- Pri výbere antikoncepcnej metódy sa majú zhodnotiť individuálne okolnosti v každom jednotlivom prípade prediskutovaním s pacientkou, aby sa zaručilo nasadenie a dodržiavanie vybranej antikoncepcnej metódy.
- Dokonca aj keď má pacientka amenoreu, musí dodržiavať všetky rady týkajúce sa účinnej antikoncepcie.
- Pacientka je informovaná a chápe potenciálne následky gravidity, ako aj nutnosť okamžite konzultovať s lekárom, ak vznikne riziko gravidity, alebo ak by mohla otehotnieť.
- Pacientka chápe nutnosť podstúpiť test gravidity pred liečbou, počas liečby ideálne raz mesačne a pravidelne v 1- až 3-mesačných intervaloch počas 3 rokov po ukončení liečby a akceptuje túto skutočnosť.
- Pacientka potvrdila, že porozumela rizikám a nevyhnutným opatreniam spojených s užívaním acitretínu.

Tieto podmienky sa týkajú aj žien, ktoré v súčasnosti nie sú sexuálne aktívne, pokiaľ predpisujúci lekár nerozhodne, že u nich naozaj neexistuje žiadne riziko gravidity.

Predpisujúci lekár sa musí uistiť, že:

- Pacientka spĺňa podmienky na prevenciu gravidity, ako je uvedené vyššie vrátane potvrdenia, že rozumie daným skutočnostiam.
- Pacientka akceptovala vyššie uvedené podmienky.
- Pacientka rozumie, že musí dôsledne a správne používať jednu vysoko účinnú metódu antikoncepcie (t. j. nezávislú od používateľky) alebo dve doplňujúce sa metódy antikoncepcie závislé od používateľky najmenej 1 mesiac pred začiatkom liečby, pokračovať v používaní účinnej antikoncepcie počas liečebného obdobia a aspoň 3 roky po ukončení liečby.
- Pred liečbou, počas liečby a pravidelne v 1- až 3-mesačných intervaloch počas 3 rokov po ukončení liečby boli výsledky tehotenských testov negatívne. Dátumy a výsledky testov sa musia zaznamenať.

Ak pacientka liečená acitretínom otehotnie, liečba sa musí ukončiť a pacientka sa má odoslať na posúdenie a konzultáciu k špecialistovi so skúsenosťami v teratológii.

Ak pacientka otehotnie po ukončení liečby, riziko závažných a ťažkých vrodených porúch plodu pretrváva až do úplnej eliminácie lieku z tela, čo je obdobie do 3 rokov po ukončení liečby.

#### *Antikoncepcia*

Pacientkam sa musia poskytnúť komplexné informácie o prevencii gravidity a musia sa s nimi prekonzultovať všetky možnosti účinnej antikoncepcie, ak ju ešte nepoužívajú. Ak predpisujúci lekár nemôže poskytnúť túto informáciu, pacientka sa má obrátiť na príslušného zdravotníckeho pracovníka.

Minimálnou požiadavkou pre pacientky s potenciálnym rizikom otehotnenia musí byť použitie aspoň jednej účinnej antikoncepcie (t. j. nezávislej od používateľky) alebo dvoch doplňujúcich sa foriem antikoncepcie závislých od používateľky. Pacientky musia antikoncepciu používať najmenej 1 mesiac pred začiatkom liečby, počas liečby a aspoň 3 roky po ukončení liečby acitretínom, dokonca aj pacientky s amenoreou.

Pri výbere antikoncepčnej metódy sa majú zhodnotiť individuálne okolnosti v každom jednotlivom prípade prediskutovaním s pacientkou, aby sa zaručilo nasadenie a dodržiavanie vybranej antikoncepčnej metódy.

#### *Testy gravidity*

Pod lekársnym dohľadom sa odporúča vykonať testy na graviditu s minimálnou citlivosťou 25 mIU/ml nasledovne.

- Pred začiatkom liečby:

Test gravidity pod lekársnym dohľadom sa má vykonať až keď pacientka používa účinnú antikoncepciu najmenej jeden mesiac a krátko (pár dní) pred prvým predpísaním lieku. Tento test má zaručiť, že pacientka nie je gravidná, keď začína liečbu s acitretínom.

- **Následné návštevy:**

Následné lekárske kontroly sa majú naplánovať v pravidelných intervaloch, ideálne raz mesačne. Potreba opakovania testov gravidity pod lekárske dohľadom raz mesačne sa má určiť aj na základe zváženia sexuálnej aktivity pacientky, aktuálneho stavu menštruácie (abnormálna menštruácia, vynechanie menštruácie alebo amenorea) a metódy antikoncepcie. V indikovaných prípadoch sa majú testy na graviditu vykonať v deň predpisania lieku alebo do troch dní pred návštevou predpisujúceho lekára.

- **Ukončenie liečby:**

Pravidelne v 1- až 3-mesačných intervaloch počas 3 rokov po ukončení liečby majú ženy podstúpiť tehotenský test na vylúčenie gravidity.

*Obmedzenie týkajúce sa predpisovania a výdaja lieku*

Predpísanie Neotigasonu ženám vo fertilnom veku sa má obmedziť na 30 dní liečby a pokračovanie liečby vyžaduje nové predpísanie lieku zahŕňajúce vykonanie testu na graviditu a dohľad. V ideálnom prípade vykonanie testu gravidity, predpísanie Neotigasonu a jeho výdaj sa majú uskutočniť v jeden deň.

Tieto mesačné kontroly umožnia zabezpečiť vykonávanie pravidelného testu na graviditu a dohľad a zaručia, že pacientka pred nasledujúcim cyklom liečby nie je tehotná.

*Mužskí pacienti*

Dostupné údaje naznačujú, že hladina expozície plodu zo semena pacientov užívajúcich Neotigason nie je dostatočne významná na to, aby bola spájaná s teratogénnymi účinkami Neotigasonu. Pacienti mužského pohlavia sa majú upozorniť, že tento liek nesmú dávať nikomu inému, najmä nie ženám.

*Ďalšie opatrenia*

Pacienti majú byť poučení, aby tento liek nikdy nedávali inej osobe a na konci liečby vrátili do lekárne všetky nepoužité kapsuly.

Pacienti nesmú darovať krv počas liečby a 3 roky po ukončení liečby acitretínom kvôli potenciálnemu riziku pre plod gravidnej príjemkyne transfúzie.

*Vzdelávací materiál*

Na pomoc lekárom, lekárnikom a pacientom, aby sa zabránilo expozícii plodu acitretínu, držiteľ rozhodnutia o registrácii zabezpečí vzdelávací materiál s upozoreniami na teratogenitu acitretínu, s radami o antikoncepcii, ktorú je potrebné nasadiť pred začiatkom liečby a s poučením o potrebe testovania gravidity.

Lekári majú poskytnúť všetkým pacientom, ženám aj mužom, kompletne informácie určené pre pacientov o teratogénnom riziku a prísnych opatreniach na zabránenie gravidity, ktoré sú uvedené v Programe na prevenciu gravidity.

Psychické poruchy

U pacientov liečených systémovými retinoidmi vrátane acitretínu boli hlásené depresia, zhoršenie depresie, úzkosť a zmeny nálady. Osobitnú starostlivosť je potrebné venovať pacientom s anamnézou depresie. Pacienti sa majú sledovať pre prejavy depresie, ktoré ak nastanú, musia sa adekvátne liečiť. Upovedomenie rodiny a rodinných známych môže byť užitočné na odhalenie zhoršenia mentálneho zdravia.

### Alkohol

Klinické dôkazy ukázali, že pri súbežnom požití acitretínu s alkoholom môže vznikáť etretinát. Etretinát je vysoko teratogénny a má dlhší biologický polčas (približne 120 dní) než acitretín. Preto nesmú ženy vo fertilnom veku počas liečby acitretínom a ešte 2 mesiace po jej ukončení konzumovať alkohol (v nápojoch, jedle alebo liekoch).

### Funkcia pečene

Funkcia pečene sa má kontrolovať pred začatím liečby acitretínom a počas liečby – prvé 2 mesiace každé 1 – 2 týždne a potom každé 3 mesiace. Ak sú výsledky mimo normy, treba funkciu pečene kontrolovať každý týždeň. Ak sa funkcia pečene nevracia do normálu, alebo sa dokonca zhoršuje, acitretín sa musí vysadiť. V týchto prípadoch sa odporúča kontrolovať funkciu pečene aspoň počas 3 mesiacov (pozri časť 4.8).

### Sérový cholesterol a sérové triglyceridy

Sérový cholesterol a sérové triacylglyceroly (nalačno) sa musia sledovať pred liečbou, 1 mesiac po začatí liečby a potom počas liečby každé 3 mesiace. Liečba acitretínom sa má ukončiť v prípade nekontrolovaného stupňa hypertriglyceridémie alebo pri výskyte príznakov pankreatitídy.

### Nočné videnie

Počas liečby acitretínom sa zaznamenalo zhoršené nočné videnie. Pacientov treba o tomto možnom probléme poučiť a upozorniť, aby boli v noci opatrní pri vedení alebo obsluhu akéhokoľvek vozidla. Vizuálne problémy sa majú starostlivo sledovať (pozri časť 4.8).

### Intrakraniálna hypertenzia

Zaznamenali sa zriedkavé prípady benígnej intrakraniálnej hypertenzie. Pacienti so závažnou bolesťou hlavy, nauzeou, vracaním a poruchami zraku majú acitretín okamžite vysadiť a treba ich odoslať na neurologické vyšetrenie a má sa im poskytnúť adekvátna starostlivosť (pozri časť 4.8).

### Kosti

U dospelých, najmä starších osôb, ktorí sa dlhodobo liečia acitretínom, sa majú periodicky vykonávať príslušné vyšetrenia z hľadiska možných osifikáčnych abnormalít (pozri časť 4.8). Ak vzniknú takéto poruchy, treba sa s pacientom porozprávať o pokračovaní liečby, a to na základe starostlivého zhodnotenia rizika a prínosu liečby.

Po dlhodobej liečbe etretinátom sa u detí občas zaznamenali kostné zmeny, vrátane predčasného uzavretia epifýz, kostrovej hyperostózy a mimokostnej kalcifikácie – tieto účinky možno očakávať aj pri acitretíne. Preto treba u detí starostlivo sledovať rastové parametre a vývoj kostí.

Treba zdôrazniť, že v súčasnosti ešte nie sú známe všetky dôsledky celoživotného podávania acitretínu.

### UV svetlo

Liečba retinoidmi zosilňuje účinky UV svetla, preto sa pacienti nemajú nadmerne slniť ani nekontrolovane používať horské slnko. Keď je to nevyhnutné, treba použiť prípravky na ochranu pred slnečným žiarením s vysokým faktorom, SPF najmenej 15.

### Zmeny nálady

Liečba vysokými dávkami retinoidov môže spôsobiť zmeny nálady vrátane podráždenosti, agresivity a depresie.

### Vysoko rizikovní pacienti

U pacientov, ktorí sa liečia acitretínom a zároveň majú diabetes, trpia alkoholizmom alebo sú obézni, sú u nich prítomné kardiovaskulárne rizikové faktory alebo majú poruchu metabolizmu lipidov, sú nevyhnutné častejšie kontroly sérových hodnôt lipidov a/alebo glykémie a iných kardiovaskulárnych rizikových ukazovateľov, napr. tlaku krvi.

U diabetikov môžu retinoidy zlepšiť alebo zhoršiť glukózovú toleranciu. Preto sa musia na začiatku liečby sledovať hodnoty glykémie častejšie než obvykle.

U všetkých vysoko rizikových pacientov, u ktorých sa kardiovaskulárne rizikové ukazovatele nevrátili do normálu alebo sa dokonca zhoršujú, treba zvážiť zníženie dávky acitretínu alebo jeho vysadenie.

### Syndróm kapilárneho úniku (capillary leak syndrome)/syndróm kyseliny retinovej (retinoic acid syndrome)

V rámci celosvetových skúseností po uvedení lieku na trh sa zaznamenali veľmi zriedkavé prípady syndrómu kapilárneho úniku (capillary leak syndrome)/syndrómu kyseliny retinovej (retinoic acid syndrome).

### Exfoliatívna dermatitída

V rámci celosvetových skúseností po uvedení lieku na trh sa zaznamenali veľmi zriedkavé prípady exfoliatívnej dermatitídy.

### Pomocné látky so známym účinkom

Tento liek obsahuje glukózu. Pacienti so zriedkavou glukózo-galaktózovou malabsorpciou nemajú užívať tento liek.

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej kapsule, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

## **4.5 Liekové a iné interakcie**

Súbežné podávanie metotrexátu, tetracyklínov alebo vitamínu A a iných retinoidov s acitretínom je kontraindikované, pozri časť 4.3.

Antikoncepčné tablety s nízkym obsahom progesterónu (tzv. minitabletky) nemusia byť počas liečby acitretínom dostačujúcou metódou antikoncepcie, pozri časť 4.6. Interakcie s kombinovanou perorálnou extrogénovo-gestagénovou antikoncepciou sa nepozorovali.

V štúdií so zdravými dobrovoľníkmi viedlo súbežné užitie jednej dávky acitretínu s alkoholom k tvorbe etretinátu, ktorý je vysoko teratogénny. Mechanizmus tohto metabolického procesu sa zatiaľ nezistil, preto nie je jasné, či sú možné aj interakcie s inými látkami. **Preto nesmú ženy vo fertilnom veku počas liečby acitretínom a ešte 2 mesiace po jej ukončení konzumovať alkohol (v nápojoch, jedle alebo liekoch) (pozri časti 4.4 a 5.2).**

Ak sa acitretín podáva súbežne s fenytoínom, treba pamätať na to, že acitretín čiastočne znižuje väzbu fenytoínu na proteíny. Klinický význam tohto zistenia nie je zatiaľ známy.

Iné interakcie medzi acitretínom a ďalšími liečivami (napr. digoxínom, cimetidínom) sa zatiaľ nepozorovali.

Výskum týkajúci sa vplyvu acitretínu na väzbu antikoagulancií kumarínového typu (warfarín) na sérové proteíny nepotvrdil žiadne interakcie.

## 4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

### Ženy vo fertilnom veku/antikoncepcia u mužov a žien

Acitretín je vysoko teratogénny. Jeho použitie je kontraindikované u žien, ktoré by mohli otehotnieť počas liečby alebo do 3 rokov po jej ukončení. Riziko narodenia poškodeného dieťaťa je obzvlášť vysoké, ak sa acitretín užíval pred graviditou alebo počas nej bez ohľadu na to, ako dlho a v akej dávke.

Acitretín je kontraindikovaný u každej ženy vo fertilnom veku, ak nie sú splnené všetky nasledujúce podmienky:

- 1) Pacientka trpí na závažnú poruchu keratinizácie, ktorá je rezistentná na štandardné druhy liečby.
- 2) U pacientky sa možno spoľahnúť na to, že chápe pokyny lekára a bude ich dodržiavať.
- 3) Pacientka je schopná dodržiavať určené antikoncepčné opatrenia spoľahlivo a bez zlyhania.
- 4) Je absolútne nevyhnutné, aby každá žena vo fertilnom veku, ktorá sa bude liečiť acitretínom, nepretržite používala účinnú antikoncepciu (najlepšie 2 komplementárne metódy) 1 mesiac pred liečbou, počas nej a 3 roky po jej ukončení. Pacientku treba poučiť, aby okamžite kontaktovala lekára, ak má podozrenie, že otehotnela.
- 5) Liečba sa nemá začať skôr, ako na druhý alebo tretí deň nasledujúceho normálneho menštruačného cyklu.
- 6) Pred začiatkom liečby musí byť tehotenský test negatívny (minimálna citlivosť 25 mIU/ml), ktorý sa musí urobiť najviac 3 dni pred podaním prvej dávky. Počas liečby sa majú tehotenské testy vykonávať v 28-dňových intervaloch. Nevyhnutnou podmienkou predpisania lieku je negatívny tehotenský test, ktorý nie je starší ako 3 dni. Po ukončení liečby sa majú tehotenské testy vykonávať v 1 – 3-mesačných intervaloch počas 3 rokov po ukončení liečby.
- 7) Pred začiatkom liečby acitretínom musí lekár pacientkam vo fertilnom veku poskytnúť podrobné informácie o preventívnych opatreniach, riziku vzniku veľmi závažných malformácií plodu a možných dôsledkoch otehotnenia počas liečby acitretínom alebo 3 roky po jej ukončení.
- 8) Pri každom opakovaní liečby sa musia bez ohľadu na jej dĺžku dodržiavať rovnako účinné a nepretržité antikoncepčné opatrenia a musí sa v nich pokračovať ešte 3 roky po jej ukončení.
- 9) Ak pacientka i napriek týmto opatreniam otehotnie, existuje vysoké riziko vzniku závažných malformácií plodu (napr. kraniofaciálne defekty, malformácie srdca, ciev alebo CNS, poruchy kostí a týmusu) a zvýšený výskyt spontánnych potratov. Toto riziko sa vzťahuje hlavne na obdobie počas liečby acitretínom a dva mesiace po nej. Počas 3 rokov po ukončení liečby acitretínom je riziko menšie (hlavne u žien, ktoré nekonzumujú alkohol), ale nemôže sa vzhľadom na možný vznik etretinátu úplne vylúčiť.
- 10) **Ženy vo fertilnom veku nesmú počas liečby acitretínom a ešte 2 mesiace po jej ukončení konzumovať alkohol (v nápojoch, jedle alebo liekoch) (pozri časti 4.4, 4.5 a 5.2).**

Hlavnou antikoncepčnou metódou je kombinovaná hormonálna antikoncepcia alebo vnútromaternicové teliesko, zároveň sa však odporúča používať aj kondóm alebo pesar. Antikoncepčné tablety s nízkym obsahom progesterónu (tzv. minitabletky) sa neodporúčajú vzhľadom na možnosť ovplyvnenia ich antikoncepčného účinku.

Dostupné údaje o mužoch liečených acitretínom, ktoré zohľadňujú stupeň expozície matky ejakulátu alebo semennej tekutine naznačujú minimálne alebo žiadne riziko teratogénnych účinkov.

### Gravidita

Acitretín je kontraindikovaný u tehotných žien (pozri časť 4.3).

### Dojčenie

Acitretín sa nesmie podávať dojčiacim matkám (pozri časť 4.3).



#### 4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Počas liečby acitretínom sa vyskytlo zhoršené nočné videnie (pozri časť 4.8). Pacientov treba o tomto možnom probléme poučiť a upozorniť, aby boli v noci opatrní pri vedení alebo obsluhu akéhokoľvek vozidla.

#### 4.8 Nežiaduce účinky

Nežiaduce účinky sa pozorovali u väčšiny pacientov užívajúcich acitretín. Zvyčajne však vymiznú, ak sa dávkovanie zníži alebo sa liek vysadí. V niektorých prípadoch sa na začiatku liečby pozorovalo úvodné zhoršenie symptómov psoriázy.

Najčastejšie pozorovanými nežiaducimi účinkami sú príznaky hypervitaminózy A, napr. suchosť pier, ktorú je možné zmierniť aplikáciou masti .

Nežiaduce účinky hlásené z klinických skúšaní alebo po uvedení acitretínu na trh sú uvedené nižšie podľa triedy orgánových systémov a frekvencie. Frekvencie sú definované nasledovne:

veľmi časté ( $\geq 1/10$ ),  
 časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ),  
 menej časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ),  
 zriedkavé ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ),  
 veľmi zriedkavé ( $< 1/10\ 000$ ),  
 neznáme (z dostupných údajov).

<b>Infekcie a nákazy</b> Neznáme	vulvovaginitída spôsobená <i>Candidou albicans</i>
<b>Poruchy imunitného systému</b> Neznáme	hypersenzitivita typu I
<b>Poruchy nervového systému</b> Časté Menej časté Zriedkavé Veľmi zriedkavé	bolesť hlavy závraty periférna neuropatia benígna intrakraniálna hypertenzia (pozri časť 4.4)
<b>Poruchy oka</b> Veľmi časté Menej časté Veľmi zriedkavé	suchosť a zápal slizníc (napr. konjunktivitída, xeroftalmia), čo môže viesť k intolerancii kontaktných šošoviek rozmazané videnie šeroslepota (pozri časť 4.4), ulcerózna keratitída
<b>Poruchy ucha a labyrintu</b> Neznáme	porucha sluchu, tinitus
<b>Poruchy ciev</b> Neznáme	návaly tepla, syndróm kapilárneho úniku/syndróm kyseliny retinovej
<b>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</b> Veľmi časté	suchosť a zápal slizníc (napr. krvácanie z nosa)

	a rinitída) dysfónia
Neznáme	
<b>Poruchy gastrointestinálneho traktu</b> Veľmi časté	suchosť v ústach, smäd
Časté	stomatitída, gastrointestinálne poruchy (napr. bolesť brucha, hnačka, nauzea, vracanie)
Menej časté	gingivitída
Neznáme	dysgeúzia, krvácanie z konečníka
<b>Poruchy pečene a žlčových ciest</b> Menej časté	hepatitída
Veľmi zriedkavé	žltáčka
<b>Poruchy kože a podkožného tkaniva</b> Veľmi časté	cheilitída, svrbenie, alopecia, olupovanie kože (na celom tele, čiastočne na dlaniach a chodidlách)
Časté	fragilita kože, lepkavá koža, dermatitída, abnormálna štruktúra vlasov, lámavosť nechtov, paronychia, erytém
Menej časté	ragády, bulózna dermatitída, fotosenzitívna reakcia
Neznáme	pyogénny granulóm, madaróza, angioedém, urtikária, stenčovanie kože, exfoliatívna dermatitída
<b>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva</b> Časté	artralgia, myalgia
Veľmi zriedkavé	bolesť kostí, exostóza (udržiavacia liečba môže viesť k progresii existujúcej spinálnej hyperostózy – vznik nových hyperostotických lézií a extraskeletálna kalcifikácia – čo sa pozorovalo počas dlhodobej systémovej liečby retinoidmi) (pozri časť 4.4)
<b>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</b> Časté	periférny edém
<b>Laboratórne a funkčné vyšetrenia</b> Veľmi časté	abnormálne hodnoty pečeňových testov (prechodné, zvyčajne reverzibilné zvýšenie hladiny transamináz a alkalických fosfatáz) (pozri časť 4.4)  Abnormálne hodnoty lipidov (počas liečby vysokými dávkami acitretínu sa vyskytlo reverzibilné zvýšenie hladiny sérových triglyceridov a sérového cholesterolu, najmä u vysoko rizikových pacientov počas dlhodobej

	liečby (pozri časť 4.4). Ak tento stav pretrváva, nemožno vylúčiť riziko aterosklerózy.)
--	--

### *Pediatrická populácia*

U detí sa pri dlhodobej liečbe etretinátom občas zaznamenali kostné zmeny, vrátane predčasného uzavretia epifýz, kostrovej hyperostózy a mimokostnej kalcifikácie – tieto účinky možno očakávať aj pri acitretíne. Preto treba u detí starostlivo sledovať rastové parametre a vývoj kostí.

### *Diabetickí pacienti*

Retinoidy môžu zlepšiť alebo zhoršiť glukózovú toleranciu (pozri časť 4.4.)

### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na [národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V](#).

## **4.9 Predávkovanie**

V prípade akútneho predávkovania sa acitretín musí okamžite vysadiť. Symptómy predávkovania sú identické so symptómami akútnej hypervitaminózy A, napr. bolesť hlavy, vertigo, nauzea alebo vracanie, ospalivosť, podráždenosť a pruritus. Špecifická liečba nie je nevyhnutná, pretože liek má nízku akútnu toxicitu.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

Farmakoterapeutická skupina: antipsoriatická na systémové použitie, ATC kód: D05BB02

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Acitretín je syntetický aromatický analóg kyseliny retinovej. Klinické skúšania potvrdili, že u psoriázy a porúch keratinizácie acitretín spôsobil normalizáciu epidermálnej proliferácie buniek, diferenciacie a rohovania, zatiaľ čo nežiaduce účinky boli vo všeobecnosti tolerovateľné. Účinok acitretínu je čisto symptomatický, mechanizmus účinku ešte z veľkej časti nie je objasnený.

### **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

#### Absorpcia

Maximálne plazmatické koncentrácie sa po podaní acitretínu dosiahnu v priebehu 1 – 4 hodín. Biologická dostupnosť po perorálnom podaní je najlepšia, ak sa liek užije spolu s jedlom. Biologická dostupnosť po podaní jednotlivej dávky je približne 60 %, táto hodnota sa však môže u jednotlivých pacientov výrazne odlišovať (36 – 95 %).

#### Distribúcia

Acitretín má výrazný lipofilný charakter, vďaka čomu rýchlo preniká do tkanív organizmu. Väzba acitretínu na plazmatické bielkoviny je väčšia ako 99 %. V štúdiách na zvieratách sa zistilo, že acitretín prechádza placentárnou bariérou v množstvách, ktoré sú dostatočné na vyvolanie malformácií plodu. Vzhľadom na lipofilný charakter lieku je možné predpokladať, že acitretín sa vylučuje v značnom množstve do materského mlieka.

#### Biotransformácia

Acitretín sa metabolizuje izomerizáciou na 13-cis izomér (*cis*-acitretín), glukuronizáciou a štiepením postranného reťazca.

### *Tvorba etretinátu*

**Klinické dôkazy ukázali, že pri súbežnom požití acitretínu s alkoholom môže vznikat' etretinát. Etretinát je vysoko teratogénny a má dlhší eliminačný polčas (približne 120 dní) než acitretín, preto sa musia ešte 3 roky po ukončení liečby acitretínom používať antikoncepčné opatrenia (pozri časti 4.4. 4.5 a 4.6).**

### Eliminácia

V štúdiách s mnohonásobnými dávkami u pacientov vo veku 21 – 70 rokov sa ukázalo, že eliminačný polčas acitretínu je približne 50 hodín, zatiaľ čo eliminačný polčas jeho hlavného metabolitu v plazme, *cis*-acitretínu, ktorý je taktiež teratogén, je 60 hodín. Na základe najdlhšieho pozorovaného eliminačného polčasu acitretínu (96 hodín) a *cis*-acitretínu (123 hodín) u týchto pacientov a na základe predpokladanej lineárnej kinetiky je možné predpovedať, že po vysadení dlhodobej liečby sa viac ako 99 % látky vylúči v priebehu 36 dní. Okrem toho, plazmatické koncentrácie acitretínu a *cis*-acitretínu klesli po vysadení liečby v priebehu 36 dní pod hranicu citlivosti vyšetrenia (< 6 ng/ml). Acitretín sa vylučuje v rovnakom pomere žlčou a obličkami, výlučne vo forme svojich metabolitov.

### **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

V predklinických výskumoch znášateľnosti acitretínu sa nezistili žiadne relevantné mutagénne alebo karcinogénne účinky, ani dôkaz o priamom toxickom účinku na pečeň. Zistilo sa, že acitretín je u zvierat vysoko teratogénny.

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

#### Neotigason 10 mg:

*Obsah kapsuly:*

mikrokryštalická celulóza

želatína

roztok glukózy

nátriumaskorbát

*Obal kapsuly:*

želatína

čierny oxid železitý (E 172)

červený oxid železitý (E 172)

oxid titaničitý (E 171)

#### Neotigason 25 mg:

*Obsah kapsuly:*

mikrokryštalická celulóza

želatína

roztok glukózy

nátriumaskorbát

*Obal kapsuly:*

želatína

čierny oxid železitý (E 172)

červený oxid železitý (E 172)

žltý oxid železitý (E 172)

oxid titaničitý (E 171)

## **6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

## **6.3 Čas použiteľnosti**

36 mesiacov

## **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Uchovávajú sa pri teplote do 25 °C.

Uchovávajú sa v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

## **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

PVC/PVDC blister.

Veľkosti balenia: 30 alebo 100 tvrdých kapsúl.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

## **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu**

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Holandsko

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA**

Neotigason 10 mg: 46/0661/95-S

Neotigason 25 mg: 46/0263/15-S

## **9. DÁTUM REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 30. októbra 1995

Dátum posledného predĺženia registrácie: 19. októbra 2006

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

02/2024