

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Acitren, 25 mg, kapsułki twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda kapsułka twarda 25 mg zawiera 25 mg acytretyny.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka twarda

Kapsułka Acitren 25 mg składa się z korpusu koloru żółtego do jasnożółtego oraz brązowego wieczka i oznaczona jest czarnym napisem „A25” na korpusie. Kapsułki zawierają żółty proszek.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

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

Produkt leczniczy Acitren powinien być przepisywany przez lekarzy, najlepiej dermatologów, posiadających doświadczenie w stosowaniu retinoidów o działaniu ogólnoustrojowym i pełną wiedzę o ryzyku związanym z teratogennym działaniem acytretyny.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

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

Produkt leczniczy dostępny jest w dwóch mocach:

Acitren, 10 mg, kapsułki

Acitren, 25 mg, kapsułki

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 dawka początkowa 10 mg może być wystarczająca. 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.

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. Stosowanie dodatkowych produktów leczniczych do stosowania miejscowego, w tym środków do pielęgnacji skóry, podczas podawania acytretyny należy omówić z lekarzem.

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

Substancja czynna produktu leczniczego Acitren, acytretyna, wykazuje działanie teratogenne. W związku z tym stosowanie leku jest przeciwwskazane nie tylko w okresie ciąży, ale także u wszystkich kobiet w wieku rozrodczym (patrz punkty 4.4 i 4.6).

Produktu leczniczego Acitren nie należy podawać kobietom karmiącym piersią.

Acytretyna nie jest wskazana u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby i nerek (niewydolność wątroby i nerek), ciężką hiperlipidemią, u pacjentów przyjmujących jednocześnie witaminę A lub inne retinoidy albo podczas jednoczesnego leczenia metotreksatem. Ponieważ produkt leczniczy Acitren i tetracykliny mogą powodować zwiększenie ciśnienia wewnątrzczaszkowego, nie należy ich stosować jednocześnie.

Produktu Acitren nie wolno podawać pacjentom ze znaną nadwrażliwością na substancję czynną (acytretynę) lub na którąkolwiek substancję pomocniczą albo na inne retinoidy.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Produkt leczniczy Acitren wykazuje działanie teratogenne i w związku z tym jest przeciwwskazany u kobiet w wieku rozrodczym, o ile ciąża nie zostanie wykluczona i nie są stosowane skuteczne środki antykoncepcyjne przed rozpoczęciem leczenia, w jego trakcie oraz przez 2 lata po zakończeniu leczenia (patrz punkty 4.3 i 4.6).

Ze względów bezpieczeństwa pacjenci przyjmujący produkt leczniczy Acitren nie powinni oddawać krwi w trakcie leczenia i przez rok po jego zakończeniu.

Ze względu na możliwy wpływ leku na czynność wątroby, należy regularnie monitorować czynność wątroby w trakcie leczenia. Czynność wątroby należy skontrolować przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Acitren, a następnie monitorować ją co 1 – 2 tygodnie w ciągu pierwszych 2 miesięcy leczenia, a później co 3 miesiące. W przypadku nieprawidłowych wyników należy wprowadzić kontrole cotygodniowe. Jeżeli czynność wątroby nie powraca do normy lub nadal się pogarsza, leczenie należy przerwać. W takich przypadkach zaleca się kontynuowanie monitorowania czynności wątroby przez co najmniej 3 miesiące.

Należy monitorować stężenie cholesterolu i trójglicerydów w surowicy (na czczo), zwłaszcza u pacjentów z grup podwyższonego ryzyka (tj. z zaburzeniami metabolizmu lipidów, cukrzycą, otyłością, alkoholizmem) oraz podczas długotrwałej terapii.

U pacjentów z cukrzycą retinoidy mogą wpływać na tolerancję glukozy. W związku z tym należy w początkowej fazie leczenia kontrolować stężenie cukru we krwi częściej niż zwykle.

Przed rozpoczęciem długotrwałej terapii i w jej trakcie należy wykonywać regularne (tj. raz na rok) badania radiograficzne (np. kręgosłupa, kości długich, a także kości tworzących staw skokowy i nadgarstków) ze względu na możliwe zaburzenia kostnienia (patrz punkt 4.8). W przypadku wystąpienia hiperostozy należy przedyskutować z pacjentem możliwość przerwania leczenia. Należy starannie rozważyć możliwe korzyści terapeutyczne w stosunku do ryzyka związanego z dalszym leczeniem.

Ponieważ po długotrwałym leczeniu etretynatem zgłaszano pojedyncze przypadki zmian kostnych u **dzieci**, takich jak przedwczesne kostnienie chrząstek nasadowych, złamania, hiperostoza i zwapnienie pozaszkieletowe, należy spodziewać się takich działań niepożądanych w przypadku leczenia acytretyną, będącą jego czynnym metabolitem. W związku z tym leczenie acytretyną u dzieci nie jest zalecane, o ile, w opinii lekarza, korzyści terapeutyczne nie przewyższają znacznie ryzyka i jeżeli wszystkie inne formy terapii się nie powiodły. W takich wyjątkowych wypadkach dziecko należy regularnie monitorować pod kątem wystąpienia nieprawidłowości w rozwoju układu mięśniowo-kostnego i wzrostu. Wszelkie objawy wskazujące na możliwe zmiany kostne (np. trudności z poruszaniem się, bóle kości) powinny być starannie zbadane. Leczenie acytretyną należy przerwać, kiedy pozwoli na to stan kliniczny.

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.

Skład kapsulek ze stałymi dawkami po 10 i 25 mg może być niewystarczająco elastyczny, aby umożliwić proponowany schemat dawkowania w przeliczeniu na masę ciała w przypadku dzieci. W takim przypadku sugeruje się, żeby odpowiednią dawkę (np. w postaci proszku lub kapsulek) przygotował 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).

Terapia retinoidowa powoduje nasilenie działania promieni UV, dlatego też pacjenci powinni unikać nadmiernej ekspozycji na światło słoneczne i nie korzystać z solarium bez nadzoru.

U pacjentów leczonych acytretyną zgłaszano przypadki pogorszenia widzenia w nocy. Pacjentów należy informować o takiej możliwości i zalecać ostrożność podczas jazdy samochodem lub obsługiwanie maszyn w nocy. Zaburzenia widzenia należy ściśle monitorować (patrz punkty 4.7 i 4.8).

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

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Układowe leczenie retinoidami może powodować wzrost ciśnienia wewnątrzczaszkowego. Ponieważ tetracykliny mogą mieć ten sam skutek, nie należy ich stosować jednocześnie z produktem leczniczym Acitren.

Podczas jednoczesnego leczenia etretynatem i metotreksatem zgłaszano zwiększone ryzyko zapalenia wątroby. W związku z tym należy unikać jednoczesnego stosowania metotreksatu i acytretyny (metabolitu etretynatu).

W przypadku jednoczesnego stosowania z fenytoiną należy pamiętać, że produkt leczniczy Acitren zmniejsza jej zdolność wiązania z białkami. Nie zaobserwowano natomiast takiego samego wpływu na wiązanie z białkami w przypadku jednoczesnego stosowania produktu leczniczego Acitren z lekami przeciwzkrzepowymi będącymi pochodnymi kumaryny.

Działanie antykoncepcyjne jednoskładnikowej pigułki progesteronowej (tzw. minipigułki) może być zmniejszone wskutek interakcji z acytretyną, dlatego nie należy jej stosować w trakcie leczenia.

Z dostępnych danych wynika, że jednoczesne przyjmowanie acytretyny i etanolu prowadzi do powstawania etretynatu. Nie można także wykluczyć możliwości powstawania etretynatu bez jednoczesnego spożywania alkoholu. W związku z tym, ponieważ okres półtrwania etretynatu wynosi 120 dni, kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną antykoncepcję przez 2 lata po zakończeniu terapii (patrz punkt 4.4).

Nie zaleca się jednoczesnego przyjmowania witaminy A ani innych retinoidów ze względu na ryzyko hiperwitaminozy A.

Dotychczas nie zaobserwowano interakcji produktu leczniczego Acitren z innymi produktami leczniczymi (np. digoksyną, cymetydyną, dwuskładnikową tabletką antykoncepcyjną zawierającą estrogen i progestagen).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Wiadomo jest, że retinoidy mogą powodować ciężkie wady rozwojowe u człowieka (wady czaszkowo-twarzowe, wady ośrodkowego układu nerwowego, wady układu krążenia, wady układu kostnego, wady wrodzone grasicy). Zgłoszono także jeden przypadek podobnych wad rozwojowych po stosowaniu acytretyny w ciąży. Podobnie jak witamina A i inne retinoidy, acytretyna może powodować deformacje płodu u potomstwa różnych gatunków zwierząt, nawet przy małych dawkach zalecanych do stosowania u człowieka. Ponieważ acytretyna wykazuje działanie teratogenne u zwierząt przy dawkach zalecanych dla człowieka, produkt leczniczy Acitren jest całkowicie przeciwwskazany w okresie ciąży. Kobietom w wieku rozrodczym nie wolno podawać produktu leczniczego Acitren, jeżeli nie można wykluczyć ciąży (patrz punkt 4.3).

W przypadku kobiet w wieku rozrodczym z ciężką postacią choroby, wobec braku innej możliwości leczenia, lekarz może zalecić stosowanie produktu leczniczego Acitren pomimo jego działania teratogenne. W takim przypadku należy ściśle przestrzegać następujących środków ostrożności, aby zapobiec ciąży przed rozpoczęciem leczenia, w jego trakcie oraz przez 2 lata po zakończeniu leczenia:

1. Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Acitren lekarz prowadzący musi w sposób zrozumiały i szczegółowy wyjaśnić pacjentce, na czym polega działanie teratogenne leku, a także dlaczego konieczne jest ciągle stosowanie skutecznej antykoncepcji. Lekarz musi także wyjaśnić pacjentce, jakie mogą być konsekwencje zajścia w ciążę w trakcie leczenia lub w ciągu 2 lat od zakończenia leczenia. Szczególnie istotne jest, aby pacjentka była odpowiedzialna i rozumiała ryzyko związane z leczeniem i aby była zdolna do stosowania skutecznych metod antykoncepcji. Pacjentka musi potwierdzić, że zrozumiała ostrzeżenia lekarza.

2. Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Acitren konieczne jest wykluczenie ciąży na podstawie negatywnego wyniku testu ciążowego i, jeżeli jest to konieczne, na podstawie badania ginekologicznego. Test ciążowy należy wykonać u lekarza lub w odpowiednim laboratorium. Leczenie produktem leczniczym Acitren należy rozpoczynać w drugim lub trzecim dniu miesiączki.
3. Pacjentki w wieku rozrodczym muszą bezwzględnie stosować skuteczną i nieprzerwaną antykoncepcję przez 1 miesiąc przed rozpoczęciem leczenia, podczas leczenia i przez 2 lata po jego zakończeniu. Skuteczność wybranej metody antykoncepcji należy starannie ocenić w każdym indywidualnym przypadku, szczególnie w pierwszym cyklu antykoncepcji hormonalnej.
4. Nie należy stosować tabletki jednoskładnikowej z małą dawką progesteronu (tzw. minipigułki), ponieważ jej działanie antykoncepcyjne może być osłabione wskutek interakcji z acytretyną.
5. Lekarz prowadzący powinien wykonywać testy ciążowe co 4 tygodnie celem sprawdzenia skuteczności antykoncepcji.
6. Takie same skuteczne metody zapobiegania ciąży należy stosować w sposób ciągły za każdym razem, gdy terapia jest powtarzana. Również w takich przypadkach skuteczną antykoncepcję należy stosować przez 2 lata po zakończeniu leczenia.
7. W przypadku zajścia w ciążę w trakcie leczenia produktem leczniczym Acitren lub w ciągu 2 lat od zakończenia leczenia występuje bardzo wysokie ryzyko ciężkich wad rozwojowych płodu.
8. Kobiety w wieku rozrodczym w żadnym wypadku **nie powinny spożywać alkoholu** w trakcie leczenia, ponieważ istnieją dowody wskazujące na to, że równoczesne przyjmowanie acytretyny i spożywanie alkoholu może powodować powstawanie etretynatu. Mechanizm tego działania nie jest znany. Nie wykluczono także możliwości interakcji z innymi produktami leczniczymi. Alkoholu nie wolno także spożywać przez 2 miesiące po zakończeniu leczenia.

Kobiety w wieku rozrodczym nie powinny przyjmować krwi od pacjentów leczonych acytretyną.

Karmienie piersią

Produkt leczniczy Acitren wykazuje właściwości lipofilne i przenika do mleka matki. W związku z tym stosowanie produktu w okresie karmienia piersią jest przeciwwskazane.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

W trakcie leczenia produktem leczniczym Acitren zgłaszano przypadki pogorszenia widzenia w nocy, które rzadko utrzymywało się po zaprzestaniu leczenia. Pacjentów należy informować o możliwości wystąpienia zaburzeń widzenia i zalecać ostrożność podczas prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn w nocy. Zaburzenia widzenia powinny być uważnie monitorowane (patrz punkt 4.8).

4.8 Działania niepożądane

Możliwe działania niepożądane związane ze stosowaniem produktu leczniczego Acitren różnią się u poszczególnych pacjentów. Działania niepożądane w większości przypadków zależą od dawki leku i na ogół ustępują po zmniejszeniu dawki lub przerwaniu leczenia.

Na początku leczenia można zaobserwować przejściowe pogorszenie objawów łuszczycy.

Działania niepożądane najczęściej dotyczą skóry i błon śluzowych. Zaleca się poinformowanie o tym pacjentów przed rozpoczęciem leczenia.

Zgłaszane działania niepożądane podane są poniżej i sklasyfikowane wg klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania.

Klasyfikacja wg częstości jest następująca:

Bardzo często ($\geq 1/10$)

Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

Niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)

Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$)

Bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$)

Nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:

Bardzo często: U ponad 80% pacjentów zaobserwowano: hiperwitaminozę A objawiającą się np. suchością i stanem zapalnym warg (w celu złagodzenia suchości skóry zaleca się stosowanie środków nawilżających lub zmiękczających od początku leczenia). U 40 – 80% pacjentów występowały następujące działania niepożądane: suchość błon śluzowych nosa i jamy ustnej, łuszczenie się skóry, zwłaszcza na wewnętrznej stronie dłoni i podeszwach stóp, nieżyt nosa. U 10 – 40% pacjentów występowały następujące działania niepożądane: krwawienia z nosa, łuszczenie się i ścięczenie oraz zwiększona wrażliwość skóry, rumień, świąd, uczucie pieczenia, uczucie lepkiej skóry, stan zapalny skóry, łysienie, osłabienie paznokci i zanokcica.

Często: U do 10% pacjentów występowały następujące działania niepożądane: zajady, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej i dziąseł z zaburzeniami czucia, powstawanie pęcherzyków na skórze, przebarwienia skóry i zaburzenia pigmentacji włosów, zmiany w tempie wzrostu włosa i w strukturze włosa.

Szczególną zależność od dawki zaobserwowano w przypadku:

- suchości skóry i błon śluzowych, zwłaszcza warg i nosa,
- zwiększonej wrażliwości skóry i błon śluzowych,
- łysienia.

Działania niepożądane dotyczące skóry i błon śluzowych pojawiają się dość szybko (w ciągu kilku dni) od rozpoczęcia leczenia, natomiast łysienia można się spodziewać dopiero po kilku tygodniach.

Te działania niepożądane ustępują po zmianie dawki lub przerwaniu leczenia.

Odrastanie włosów może trwać kilka miesięcy, ze względu na cykl wzrostu włosa.

Rzadko: Nadwrażliwość na światło, na skutek której może wystąpić oparzenie słoneczne po krótkiej ekspozycji na światło słoneczne. W takich przypadkach konieczne jest stosowanie odpowiedniej ochrony przed słońcem.

Zaburzenia oka

Często: Zapalenie spojówek (10 do 40%), wysychanie spojówek, zaburzenia widzenia, np. niewyraźne widzenie, zaburzenia widzenia w nocy (patrz także punkty 4.4 i 4.7). Noszenie szkieł kontaktowych może stać się niemożliwe. Z tego powodu zaleca się noszenie okularów zamiast szkieł kontaktowych w trakcie leczenia.

Rzadko: Zapalenie lub owrzodzenie rogówki.

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Niezbyt często: Bóle mięśni, stawów i kości.

Po długotrwałym leczeniu (patrz punkt 4.2) acytretyną mogą nastąpić zmiany w układzie kostnym (hiperostoza, ubytek masy kostnej, osteoporoza, przedwczesne kostnienie chrząstek nasadowych) i skostnienie tkanek miękkich (zwapnienie pozaszkieletowe). Patrz punkt 4.4.

Zaburzenia żołądka i jelit

Rzadko: Objawy ze strony przewodu pokarmowego (np. nudności, wymioty, bóle brzucha, biegunka, niestrawność).

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Rzadko: Zapalenie wątroby i żółtaczką.

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

Zaobserwowano zwiększenie przypadków drożdżakowatego zapalenia sromu i pochwy spowodowanego przez *Candida albicans* podczas leczenia produktem leczniczym Acitren.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Często: Pragnienie i uczucie zimna (10 do 40%).

Niezbyt często: Obrzęk obwodowy, uczucie gorąca, zaburzenia smaku, ból głowy.

Badania diagnostyczne

Oprócz możliwego zwiększenia parametrów czynności wątroby, zaobserwowano także podwyższenie stężenia lipidów we krwi w trakcie leczenia produktem leczniczym Acitren.

Podczas badań klinicznych obserwowano następujące zmiany w następujących wskaźnikach laboratoryjnych:

- zwiększenie stężeń trójglicerydów, cholesterolu całkowitego, aktywności AspAT, fosfokinazy kreatyniny, AlAT, γ -GT, fosfatazy alkalicznej, stężenia bilirubiny bezpośredniej, dehydrogenazy kwasu mlekowego i kwasu moczowego,
- obniżenie stężenia cholesterolu HDL.

Czasami obserwowano zwiększenie stężenia kreatyniny, azotu mocznikowego we krwi oraz bilirubiny całkowitej.

Zaburzenia układu nerwowego

Rzadko: Może wystąpić zwiększenie ciśnienia wewnątrzczaszkowego (*pseudotumor cerebri*), któremu towarzyszy silny ból głowy, zawroty głowy, nudności, wymioty, zaburzenia widzenia. Objawy te ustępują po zaprzestaniu leczenia. W przypadku wystąpienia takich objawów należy bezzwłocznie skontaktować się z lekarzem prowadzącym.

Niemożliwa jest jeszcze analiza wszystkich konsekwencji długotrwałej terapii.

4.9 Przedawkowanie

Objawy podmiotowe i przedmiotowe przedawkowania są takie same, jak w przypadku ostrej hiperwitaminozy A (tj. bóle głowy, nudności i (lub) wymioty, senność, drażliwość i świąd).

W przypadku ostrego przedawkowania należy natychmiast zaprzestać stosowania produktu Acitren. Podejmowanie dalszych działań nie jest konieczne ze względu na niską ostrą toksyczność produktu.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwłuszczycowe, retinoidy stosowane w leczeniu łuszczycy, kod ATC: D05BB02

Retinol (witamina A) stanowi niezbędny czynnik wzrostowy, wpływający przede wszystkim na wzrost i różnicowanie komórek nabłonka. Jego mechanizm działania nie został jeszcze całkowicie

wyjaśniony. Zarówno retinol, jak i kwas retinowy 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 retinowego 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 rozmnażania 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.

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 zmniejszyło 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 żółty (E 172)
Żelaza tlenek czarny (E 172)
Żelaza tlenek czerwony (E 172)
Szelak
Glikol propylenowy

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

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.
Człkówka 75
05-340 Kołbiel

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 18729

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

20/09/2011

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

10/2011