

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Acitren, 10 mg, kapsułki, twarde

Acitren, 25 mg, kapsułki, twarde

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Acitren, 10 mg, kapsułki, twarde

Każda kapsułka twarda zawiera 10 mg acytretyny.

Acitren, 25 mg, kapsułki, twarde

Każda kapsułka twarda zawiera 25 mg acytretyny.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka, twarda

Kapsułka produktu leczniczego Acitren, 10 mg składa się z korpusu białego do prawie białego oraz brązowego wieczka i oznaczona jest czarnym napisem „A10” na korpusie. Kapsułki zawierają żółty proszek.

Kapsułka produktu leczniczego Acitren, 25 mg składa się z korpusu 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

Do objawowego leczenia wyjątkowo ciężkich zaburzeń rogowacenia skóry niepoddających się standardowemu leczeniu, takich jak:

- łuszczyca zwykła, zwłaszcza postaci erytrodermiczna i krostkowa,
- rogowacenie dłoni i podeszew,
- łuszczyca krostkowa dłoni i podeszew,
- rybia łuska,
- choroba Dariera,
- łupież czerwony mieszkowy,
- liszaj płaski skóry i błon śluzowych.

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Acytretynę może przepisywać jedynie lekarz, najlepiej dermatolog, mający doświadczenie w stosowaniu działających ogólnoustrojowo retinoidów i pełną wiedzę o ryzyku związanym z teratogennym działaniem acytretyny. Patrz punkt 4.6.

Dawkowanie:

Dawkowanie zależy od objawów klinicznych choroby oraz tolerancji pacjenta na produkt leczniczy. Dawka musi być ustalana indywidualnie dla każdego pacjenta przez lekarza prowadzącego,

ze względu na różnice w szybkości wchłaniania i metabolizmu acytretyny. Poniższe informacje stanowią jedynie wskazówki.

#### Dorośli

Dawka początkowa 25 mg acytretyny (tj. 1 kapsułka twarda produktu leczniczego Acitren, 25 mg) lub 30 mg acytretyny (tj. 3 kapsułki twarde produktu leczniczego Acitren, 10 mg) przyjmowana przez 2 do 4 tygodni może już zapewnić zadawalające wyniki terapeutyczne. Dawka podtrzymująca musi być oparta na skuteczności klinicznej i tolerancji. Na ogół dawka dobową 25 mg do 50 mg acytretyny przyjmowaną przez kolejne 6 do 8 tygodni pozwala osiągnąć optymalny efekt terapeutyczny. W niektórych przypadkach może być konieczne zwiększenie dawki do maksymalnie 75 mg acytretyny na dobę (tj. 3 kapsułki twarde produktu leczniczego Acitren, 25 mg). Nie wolno przekraczać tej maksymalnej dawki.

U pacjentów z łuszczycą leczenie można na ogół zakończyć, gdy zmiany chorobowe ulegną wystarczającej poprawie. Nie zaleca się długotrwałego leczenia u pacjentów z łuszczycą. Nawroty choroby leczy się w taki sam sposób.

W przypadku zaburzeń rogowacenia zazwyczaj wymagana jest dawka podtrzymująca, która powinna być jak najmniejsza (nawet mniejsza niż 20 mg acytretyny na dobę). W żadnym przypadku nie wolno przekraczać 50 mg acytretyny na dobę.

#### Dzieci i młodzież

Ze względu na możliwość wystąpienia ciężkich działań niepożądanych podczas długotrwałego stosowania, należy starannie rozważyć możliwe korzyści lecznicze w stosunku do ryzyka terapii. Acytretynę należy stosować tylko wtedy, gdy wszystkie inne opcje terapeutyczne okazały się niewystarczające.

Dawkowanie należy ustalać na podstawie masy ciała. Dawka dobową wynosi około 0,5 mg acytretyny na kg masy ciała. Większe dawki do 1 mg acytretyny na kg masy ciała na dobę mogą być konieczne w niektórych przypadkach przez ograniczony czas trwania leczenia. Nie należy przekraczać maksymalnej dawki 35 mg acytretyny na dobę. Dawka podtrzymująca powinna być utrzymywana na jak najniższym poziomie, ze względu na możliwość wystąpienia długotrwałych działań niepożądanych.

#### Sposób podawania

##### *Podanie doustne.*

Kapsułki, twarde należy przyjmować w całości w trakcie posiłku, najlepiej popijając mlekiem. Należy bezwzględnie przestrzegać dawki acytretyny ustalonej przez lekarza.

Podczas podawania produktu leczniczego Acitren dodatkowe terapie miejscowe, w tym o charakterze pielęgnacyjnym, należy omówić z lekarzem prowadzącym.

Czas trwania leczenia jest ustalany przez lekarza, w zależności od rodzaju choroby i tolerancji produktu leczniczego.

U pacjentów z łuszczycą leczenie można zazwyczaj zakończyć po uzyskaniu wystarczającego ustąpienia zmian chorobowych. Długotrwała terapia nie jest zalecana u pacjentów z łuszczycą.

W przypadku leczenia zaburzeń rogowacenia dostępne są dane doświadczalne obejmujące okres leczenia trwający do 2 lat. Nawroty choroby leczy się w ten sam sposób.

### **4.3 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na substancję czynną, inne retynoidy lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

<b>Acytretyna, substancja czynna produktu leczniczego Acitren, jest wysoce teratogenna i nie wolno jej stosować u kobiet, które są w ciąży. To samo dotyczy kobiet w wieku rozrodczym, jeśli nie stosują one skutecznych metod zapobiegania ciąży na 4 tygodnie przed rozpoczęciem</b>
--

**leczenia acytretyną, w trakcie leczenia oraz przez 3 lata po jego zakończeniu (patrz punkt 4.6).**

Produktu leczniczego Acitren nie wolno podawać kobietom karmiącym piersią.

Acitren jest przeciwwskazany u pacjentów z:

- ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby,
- ciężkimi zaburzeniami czynności nerek,
- przewlekłe podwyższonym stężeniem lipidów we krwi.

Ponieważ zarówno Acitren, jak i tetracykliny mogą spowodować wzrost ciśnienia wewnątrzczaszkowego, nie wolno ich podawać jednocześnie (patrz punkt 4.5).

Wykazano zwiększone ryzyko zapalenia wątroby w przypadku jednoczesnego leczenia metotreksatem i etretynatem. W związku z tym jednoczesne stosowanie metotreksatu i acytretyny jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.5).

Podobnie, jednoczesne stosowanie acytretyny z preparatami zawierającymi witaminę A lub z innymi retinoidami jest przeciwwskazane ze względu na ryzyko wystąpienia hiperwitaminozy A (patrz punkt 4.5).

#### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

##### **Działanie teratogenne**

Produkt leczniczy Acitren jest lekiem o silnym działaniu teratogennym u ludzi, powodującym ciężkie i zagrażające życiu wady rozwojowe u nienarodzonego dziecka.

**Produkt leczniczy Acitren jest bezwzględnie przeciwwskazany do stosowania:**

- u kobiet w ciąży
- u kobiet w wieku rozrodczym, chyba że spełnione zostały wszystkie poniższe warunki opisane w Programie Zapobiegania Ciąży.

W przypadku ciąży, acytretyna może powodować wystąpienie ciężkich wad rozwojowych u nienarodzonego dziecka. Typowe wady rozwojowe wywołane działaniem retinoidów dotyczą głównie ośrodkowego układu nerwowego, serca i głównych naczyń krwionośnych. Można spodziewać się wystąpienia znacznego odsetka tych wad rozwojowych u nienarodzonego dziecka, nawet jeśli Acitren był przyjmowany tylko przez krótki okres w czasie ciąży.

##### ***Program Zapobiegania Ciąży***

Ten produkt leczniczy ma działanie TERATOGENNE.

Acytretyna jest przeciwwskazana u kobiet w wieku rozrodczym, chyba że spełnione zostały wszystkie poniższe warunki Programu Zapobiegania Ciąży:

- U pacjentki występuje ciężkie, oporne na leczenie zaburzenie rogowacenia skóry (patrz punkt 4.1 „Wskazania do stosowania”).
- Możliwość zajścia w ciążę musi zostać oceniona dla wszystkich pacjentek.
- Pacjentka rozumie ryzyko działań teratogennych.
- Pacjentka rozumie konieczność ścisłej comiesięcznej obserwacji.
- Pacjentka rozumie i akceptuje konieczność stosowania skutecznej, nieprzerywanej antykoncepcji przez 1 miesiąc przed rozpoczęciem leczenia, w trakcie trwania leczenia i przez 3 lata po zakończeniu leczenia. Należy stosować co najmniej jedną wysoce skuteczną (tzn. niezależną od użytkownika) metodę antykoncepcji lub dwie uzupełniające się metody antykoncepcji zależne od użytkownika.
- Przy wyborze metody antykoncepcji należy w każdym przypadku wziąć pod uwagę indywidualne uwarunkowania, z uwzględnieniem ich omówienia z pacjentką, tak aby zapewnić jej zaangażowanie i stosowanie się do zaleceń dotyczących wybranych środków.

- Nawet jeśli u pacjentki nie występuje miesiączka, pacjentka musi przestrzegać wszystkich zaleceń w zakresie skutecznej antykoncepcji.
- Pacjentka jest poinformowana o potencjalnych konsekwencjach zajścia w ciążę, jest ich świadoma oraz rozumie konieczność szybkiej konsultacji z lekarzem w razie ryzyka zajścia w ciążę lub podejrzenia, że jest w ciąży.
- Pacjentka rozumie i akceptuje konieczność regularnego poddawania się testom ciążowym przed leczeniem, w trakcie leczenia - optymalnie co miesiąc - oraz okresowo w odstępach co 1 do 3 miesięcy przez okres 3 lat od zakończenia leczenia.
- Pacjentka poświadczona, że zrozumiała zagrożenia i niezbędne środki ostrożności związane ze stosowaniem acytretyny.

Warunki te dotyczą również kobiet, które nie są obecnie aktywne seksualnie, chyba że lekarz wystawiający receptę na ten produkt leczniczy uzna, iż istnieją jednoznaczne powody wskazujące, że nie ma ryzyka zajścia w ciążę.

Lekarz wystawiający receptę na ten produkt leczniczy powinien upewnić się, że:

- Pacjentka przestrzega wymagań dotyczących zapobiegania ciąży podanych powyżej i potwierdziła, że zrozumiała te zagrożenia.
- Pacjentka potwierdziła zapoznanie się z wyżej wymienionymi wymaganiami.
- Pacjentka rozumie, że musi konsekwentnie i prawidłowo stosować co najmniej jedną wysoce skuteczną (tzn. niezależną od użytkownika) metodę antykoncepcji lub dwie uzupełniające się metody antykoncepcji zależne od użytkownika przez co najmniej 1 miesiąc przed rozpoczęciem leczenia, w trakcie trwania leczenia i przez 3 lata po zakończeniu leczenia.
- Ujemny wynik testu ciążowego uzyskano przed leczeniem, w trakcie leczenia oraz okresowo co 1 do 3 miesięcy przez 3 lata po zakończeniu leczenia. Należy udokumentować terminy i wyniki testów ciążowych.

W przypadku zajścia w ciążę w trakcie leczenia acytretyną, leczenie musi być przerwane, a pacjentkę należy skierować na badanie i po poradę do odpowiedniego lekarza doświadczonego w badaniu teratogenności.

Jeżeli kobieta zajdzie w ciążę po zakończeniu leczenia, zachodzi wysokie ryzyko ciężkich i poważnych wad rozwojowych płodu. Ryzyko to utrzymuje się do czasu całkowitej eliminacji produktu leczniczego, czyli do 3 lat po zakończeniu leczenia.

### **Antykoncepcja**

Pacjentkom należy przekazać wyczerpujące informacje na temat zapobiegania ciąży i skierować je w celu uzyskania porady w sprawie antykoncepcji, jeśli nie stosują one skutecznej antykoncepcji. Jeśli lekarz wystawiający receptę na ten produkt leczniczy nie ma kompetencji, aby udzielić takich informacji, pacjentkę należy skierować do odpowiedniego lekarza specjalisty.

Jako niezbędne minimum, pacjentki, które mogą zajść w ciążę muszą stosować co najmniej jedną wysoce skuteczną (tzn. niezależną od użytkownika) metodę antykoncepcji lub dwie uzupełniające się metody antykoncepcji zależne od użytkownika przez co najmniej jeden miesiąc przed rozpoczęciem leczenia, w trakcie trwania leczenia i przez 3 lata po zakończeniu leczenia acytretyną, nawet w przypadku całkowitego braku miesiączek.

Przy wyborze metody antykoncepcji należy w każdym przypadku wziąć pod uwagę indywidualne uwarunkowania, z uwzględnieniem ich omówienia z pacjentką, tak aby zapewnić jej zaangażowanie i stosowanie się do zaleceń dotyczących wybranych środków.

### **Testy ciążowe**

Zgodnie z miejscową praktyką, zalecane jest przeprowadzenie nadzorowanych przez personel medyczny testów ciążowych o minimalnej czułości 25 mIU/mL w sposób opisany poniżej.

### Przed rozpoczęciem terapii

Co najmniej jeden miesiąc po rozpoczęciu stosowania antykoncepcji oraz krótko (optymalnie na kilka dni) przed pierwszym przepisaniem produktu leczniczego, u pacjentki powinien być przeprowadzony test ciążowy nadzorowany przez personel medyczny. Test ten powinien wykazać, że pacjentka nie jest w ciąży w momencie rozpoczęcia leczenia acytretyną.

### Wizyty kontrolne

Wizyty kontrolne należy przeprowadzać w regularnych odstępach czasu, optymalnie co miesiąc. Należy ustalić konieczność przeprowadzenia wielokrotnych comiesięcznych testów ciążowych zgodnie z lokalnymi praktykami, biorąc pod uwagę między innymi aktywność seksualną pacjentki, ostatnie cykle miesięczkowe (zaburzenia miesiączkowania, nieregularne miesiączkowanie lub całkowity brak miesiączek) oraz metodę antykoncepcji. Jeśli jest to wskazane, kontrolne testy ciążowe należy przeprowadzić w dniu wizyty, podczas której lekarz przepisze produkt leczniczy lub w ciągu 3 dni przed tą wizytą.

### Zakończenie leczenia

Przez okres 3 lat po zakończeniu leczenia, u kobiet należy wykonywać okresowo testy ciążowe w odstępach co 1 do 3 miesięcy.

### **Ograniczenia dotyczące przepisywania i wydawania produktu leczniczego**

Kobietom w wieku rozrodczym należy optymalnie przepisywać produkt leczniczy Acitren w ilości ograniczonej do 30 dni leczenia, w celu zapewnienia regularnego odbywania wizyt kontrolnych, w tym testów ciążowych i monitorowania. Najlepiej, aby wykonanie testu ciążowego, wypisanie recepty i zrealizowanie recepty na produkt leczniczy Acitren nastąpiło tego samego dnia.

Comiesięczne wizyty kontrolne pozwalają zagwarantować regularne przeprowadzanie testów ciążowych i monitorowanie oraz upewnienie się, że pacjentka nie jest w ciąży przed otrzymaniem kolejnego cyklu kuracji.

### **Pacjenci płci męskiej**

Dostępne dane sugerują, że poziom ekspozycji matki na produkt leczniczy Acitren zawarty w spermie pacjentów leczonych produktem leczniczym Acitren nie jest wystarczająco wysoki, aby był związany z teratogennym działaniem. Pacjenci płci męskiej powinni pamiętać, że nie wolno im dzielić się produktem leczniczym z żadną inną osobą, a szczególnie z kobietami.

### **Dodatkowe środki ostrożności**

Pacjentów należy pouczyć, aby nigdy nie przekazywali tego produktu leczniczego innej osobie i aby zwrócili wszystkie nieużyte kapsułki farmaceutyczne po zakończeniu leczenia.

Pacjenci nie powinni być dawcami krwi w trakcie terapii i przez 3 lata po zaprzestaniu przyjmowania acytretyny, z powodu potencjalnego zagrożenia dla płodu u pacjentki w ciąży otrzymującej transfuzję krwi.

## **Materiały edukacyjne**

Aby pomóc w zapobieganiu ekspozycji płodu na działanie acytretyny lekarzom wypisującym receptę, farmaceutom i pacjentom, przedstawiciel podmiotu odpowiedzialnego udostępni materiały edukacyjne w celu zwiększenia skuteczności ostrzeżeń o teratogenności acytretyny, udzielenia porad na temat antykoncepcji przed rozpoczęciem terapii i poinformowania o konieczności przeprowadzania testów ciążowych.

Wszyscy pacjenci, zarówno mężczyźni, jak i kobiety, powinni otrzymać od lekarza wyczerpujące informacje na temat ryzyka teratogennego i rygorystycznych metod zapobiegania ciąży, które podano w Programie Zapobiegania Ciąży.

## **Zaburzenia psychiczne**

U pacjentów leczonych retinoidami o działaniu ogólnym (w tym acytretyną) zgłaszano wystąpienie depresji, nasilenie się depresji, stany lękowe i zmiany nastroju. U pacjentów z objawami depresji w wywiadzie należy zachować szczególną ostrożność. Pacjenci muszą być monitorowani pod względem oznak depresji i w razie potrzeby odpowiednio leczeni.

Edukacja rodziny lub przyjaciół pacjenta może pomóc w wykryciu jakiegokolwiek pogorszenia stanu psychicznego.

Badania kliniczne wykazały, że jednoczesne przyjmowanie acytretyny i etanolu może powodować powstawanie etretynatu. Etretynat jest wysoce teratogeny i ma dłuższy niż acytretyna okres półtrwania (około 120 dni). Kobietom w wieku rozrodczym nie wolno spożywać alkoholu (zawartego w napojach, pokarmie lub lekach) podczas leczenia acytretyną i przez 2 miesiące po zakończeniu leczenia. Przez 3 lata po zakończeniu leczenia acytretyną muszą być stosowane skuteczne metody zapobiegania ciąży i wykonywane testy ciążowe (patrz punkty 4.4, 4.6 i 5.2).

Przed rozpoczęciem leczenia acytretyną oraz co 1-2 tygodnie w ciągu pierwszych 2 miesięcy leczenia, a następnie co 3 miesiące przez cały okres leczenia należy monitorować czynność wątroby.

W przypadku nieprawidłowych wyników badań, kontrolę należy przeprowadzać co tydzień. Jeśli czynność wątroby nie powraca do normy lub nadal się pogarsza, leczenie acytretyną musi zostać przerwane. W takich przypadkach zalecane jest kontrolowanie czynności wątroby przez co najmniej 3 miesiące po zakończeniu leczenia (patrz punkt 4.8).

Stężenie cholesterolu i trójglicerydów w osoczu (na czczo) musi być monitorowane przed rozpoczęciem leczenia, miesiąc po rozpoczęciu leczenia i następnie co 3 miesiące podczas leczenia. Leczenie acytretyną należy przerwać, jeśli wystąpi niekontrolowana hipertriglicydemia lub objawy zapalenia trzustki.

Pacjenci z czynnikami ryzyka chorób sercowo-naczyniowych, np. z nadciśnieniem tętniczym, powinni być regularnie kontrolowani podczas leczenia acytretyną.

W trakcie leczenia acytretyną zgłaszano przypadki pogorszenia widzenia w nocy. Należy uprzedzić pacjentów o możliwości wystąpienia zaburzeń widzenia i ostrzec ich przed prowadzeniem pojazdów lub obsługiwaniem maszyn w nocy. Należy uważnie monitorować zaburzenia widzenia (patrz punkt 4.8).

Odnotowano rzadkie przypadki łagodnego nadciśnienia śródczaszkowego. Pacjenci z ciężkim bólem głowy, nudnościami, wymiotami i zaburzeniami widzenia powinni natychmiast przerwać stosowanie acytretyny i poddać się badaniom i opiece neurologicznej (patrz punkt 4.8).

U dorosłych pacjentów, zwłaszcza u pacjentów w podeszłym wieku, podczas długotrwałego leczenia acytretyną należy prowadzić stosowne badania okresowe w kierunku możliwych zaburzeń kostnienia (patrz punkt 4.8). Jeśli takie zaburzenia wystąpią, kontynuacja leczenia powinna zostać omówiona z pacjentem na podstawie analizy ryzyka i korzyści z leczenia.

Istnieją nieliczne doniesienia o zmianach kostnych u dzieci, w tym o przedwczesnym zarastaniu nasad kości, hiperostozie i zwapnieniach pozakostnych po długotrwałym leczeniu etretynatem; zmiany te mogą wystąpić również podczas leczenia acytretyną. Z tego względu należy ściśle monitorować parametry wzrostu i rozwoju kości u dzieci.

Należy podkreślić, że do chwili obecnej nie są znane wszystkie skutki długotrwałego leczenia acytretyną.

Retynoidy nasilają działanie promieniowania UV, dlatego należy unikać ekspozycji na intensywne promieniowanie słoneczne i stosowania lamp ultrafioletowych (solaria) bez nadzoru. Jeśli to konieczne, należy stosować produkty przeciwsłoneczne z filtrem ochronnym co najmniej SPF 15.

Terapia dużymi dawkami retynoidów może powodować zmiany nastroju z takimi objawami jak drażliwość, agresja i depresja.

#### Pacjenci z grupy wysokiego ryzyka

U pacjentów z cukrzycą, uzależnieniem od alkoholu, pacjentów z otyłością, z czynnikami ryzyka chorób sercowo-naczyniowych lub zaburzeniem metabolizmu lipidów, podczas leczenia acytretyną wymagane są częstsze kontrole stężenia lipidów w surowicy i (lub) stężenia cukru we krwi oraz innych wskaźników ryzyka zaburzeń sercowo-naczyniowych, np. takich jak ciśnienie tętnicze krwi.

U pacjentów chorych na cukrzycę, stosowanie retynoidów może zarówno poprawiać jak i pogarszać tolerancję na glukozę. Stąd w początkowej fazie leczenia wskazane są częstsze kontrole stężenia cukru we krwi.

U wszystkich pacjentów z grupy wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego, u których wskaźniki ryzyka nie powrócą do wartości prawidłowych lub ulegną dalszemu pogorszeniu, należy rozważyć zmniejszenie dawki acytretyny lub zaprzestanie leczenia acytretyną.

Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu na całym świecie odnotowano bardzo rzadkie przypadki zespołu przeziąkania włóścizek/zespołu kwasu retynowego.

Po wprowadzeniu produktu do obrotu na całym świecie odnotowano bardzo rzadkie przypadki złuszczonego zapalenia skóry.

Pacjenci z zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy, nie powinni przyjmować produktu leczniczego Acitren.

Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na kapsułkę, twardą, to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”.

#### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Jednoczesne stosowanie metotreksatu, tetracyklin, witaminy A lub innych retynoidów (np. tretynoina i izotretynoina) z acytretyną jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Skuteczność tabletek antykoncepcyjnych zawierających małe dawki progesteronu może być zmniejszona na skutek interakcji z acytretyną. Dlatego produkty zawierające małe dawki progesteronu (tak zwane minipigułki) nie powinny być stosowane jako środki antykoncepcyjne (patrz punkt 4.6). Nie obserwowano interakcji ze złożonymi doustnymi środkami antykoncepcyjnymi zawierającymi estrogen i progesteron.

W badaniach przeprowadzonych u zdrowych ochotników jednoczesne przyjmowanie pojedynczej dawki acytretyny z alkoholem prowadziło do powstania etretynatu, który jest silnie teratogeny. Nie można jednak wykluczyć, że etretynat może powstawać, nawet bez jednoczesnego spożywania napojów alkoholowych. Ze względu na możliwość powstawania etretynatu, kobietom w wieku rozrodczym nie wolno spożywać alkoholu (zawartego w napojach, żywności lub produktach

lecniczych) w trakcie leczenia acytretyną i przez 2 miesiące po jego zakończeniu (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Podczas jednoczesnego leczenia fenytoiną i produktem leczniczym Acitren, należy pamiętać, że fenytoina jest częściowo wypierana ze swoich miejsc wiązania z białkami przez acytretynę. Znaczenie kliniczne tego działania nie jest jeszcze znane.

Dotychczas nie zaobserwowano interakcji acytretyny z innymi substancjami (np. cymetydyną, digoksyną).

Badania dotyczące działania acytretyny na wiązanie z białkami leków przeciwzakrzepowych pochodnych kumaryny (warfaryna) nie wykazały żadnych interakcji.

#### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

Wiadomo, że retynoidy mogą powodować ciężkie wady rozwojowe u człowieka (wady czaszkowo-twarzowe, wady ośrodkowego układu nerwowego, wady układu krążenia, wady układu kostnego, wady wrodzone grasicy). Podobnie jak witamina A i inne retynoidy, acytretyna może powodować deformacje płodu u potomstwa różnych gatunków zwierząt, nawet w małych dawkach zalecanych do stosowania u człowieka.

##### Kobiety w wieku rozrodczym/ Antykoncepcja u mężczyzn i kobiet

Preferowanymi metodami antykoncepcji są złożone hormonalne środki antykoncepcyjne lub wewnątrzmaciczna wkładka antykoncepcyjna lub implant antykoncepcyjny, a dodatkowo zaleca się stosowanie prezerwatywy lub diafragmy (kapturka dopochwowej). Nie zaleca się stosowania produktów zawierających wyłącznie progesteron w małej dawce (minipigułki), ponieważ istnieją doniesienia, że ich działanie może być osłabione.

Acytretyna, substancja czynna produktu leczniczego Acitren, ma silne działanie teratogenne (patrz także punkt 4.4).

Stosowanie acytretyny jest przeciwwskazane u kobiet, które mogłyby zajść w ciążę podczas leczenia lub w ciągu 3 lat po jego zakończeniu, chyba że spełnione są wszystkie warunki programu zapobiegania ciąży (patrz punkt 4.4).

Ryzyko urodzenia zdeformowanego dziecka (na przykład wady czaszkowo-twarzowe, wady układu krążenia lub wady ośrodkowego układu nerwowego, układu kostnego oraz grasicy) jest wyjątkowo wysokie, jeśli acytretyna była stosowana przed ciążą lub w jej trakcie, bez względu na to, jak długo była przyjmowana i w jakiej dawce.

Kobietom w wieku rozrodczym nie wolno spożywać alkoholu (zawartego w napojach, pokarmie lub produktach leczniczych) podczas leczenia acytretyną i przez 2 miesiące po zakończeniu leczenia (patrz punkty 4.4, 4.5 i 5.2).

Dostępne dane sugerują, że u mężczyzn leczonych acytretyną ryzyko działania teratogenne jest niewielkie, jeśli w ogóle istnieje, w zależności od stopnia ekspozycji kobiety w ciąży na działanie acytretyny zawartej w nasieniu lub płynie nasiennym.

##### Ciąża

Acytretyna jest przeciwwskazana u kobiet w ciąży (patrz punkt 4.3).

##### Karmienie piersią

Acytretyny nie wolno podawać kobietom w okresie karmienia piersią (patrz punkt 4.3).

#### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Zgłaszano przypadki pogorszenia widzenia w nocy podczas leczenia acytretyną.

Dlatego należy uprzedzić pacjentów o możliwości wystąpienia zaburzeń widzenia i zalecić wyjątkową ostrożność w trakcie prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn w nocy.



Należy uważnie monitorować zaburzenia wzroku (patrz punkt 4.8).

#### 4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane obserwowane są u większości pacjentów przyjmujących acytretynę. Działania niepożądane zazwyczaj ustępują po zmniejszeniu dawki lub po zaprzestaniu leczenia acytretyną. Na początku leczenia czasami obserwuje się pogorszenie objawów łuszczycy.

Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi są objawy hiperwitaminozy A, np. suchość ust, którą można złagodzić stosowaniem tłustej maści.

Działania niepożądane acytretyny, o których donoszono w badaniach klinicznych lub po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu, zostały uszeregowane poniżej według układów i narządów oraz częstości występowania. Częstości zdefiniowano następująco:

Bardzo często ( $\geq 1/10$ )

Często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ )

Niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ )

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

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

Częstość nieznana (częstość nie może być ustalona na podstawie dostępnych danych)

<b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b> Częstość nieznana	Zakażenie sromu i pochwy wywołane przez <i>Candida albicans</i>
<b>Zaburzenia układu immunologicznego</b> Częstość nieznana	Nadwrażliwość typu I
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b> Często	Ból głowy
Niezbyt często	Senność
Rzadko	Neuropatia obwodowa
Bardzo rzadko	Łagodne nadciśnienie śródczaszkowe (patrz punkt 4.4)
<b>Zaburzenia oka</b> Bardzo często	Suchość lub zapalenie błon śluzowych (np. zapalenie spojówek, kseroftalmia) i związana z tym nietolerancja soczewek kontaktowych
Niezbyt często	Niewyraźne widzenie
Bardzo rzadko	Ślepoty nocne (patrz punkt 4.4) Owrzodzenia rogówki
<b>Zaburzenia ucha i błędnika</b> Częstość nieznana	Zaburzenia słuchu, szumy uszne
<b>Zaburzenia naczyniowe</b> Częstość nieznana	Uderzenia gorąca, zespół przesiąkania włóśniček/zespół kwasu retynowego
<b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b> Bardzo często	

Częstość nieznana	Suchość i zapalenie błon śluzowych (np. krwawienie z nosa i zapalenie błony śluzowej nosa)  Dysfonia
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b> Bardzo często  Często  Niezbyt często  Częstość nieznana	Suchość ust, nasilone pragnienie  Zapalenie żołądka, zaburzenia przewodzenia pokarmowego (np. ból brzucha, biegunka, nudności, wymioty)  Zapalenie dziąseł  Zaburzenia smaku, krwawienie z odbytnicy
<b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b> Niezbyt często  Bardzo rzadko	Zapalenie wątroby  Żółtaczką
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b> Bardzo często  Często  Niezbyt często  Częstość nieznana	Zapalenie czerwieni warg, świąd, łysienie, łuszczenie się skóry (na całym ciele, szczególnie na dłoniach i stopach)  Łamliwość skóry, lepkość skóry, zapalenie skóry, nieprawidłowa struktura włosa osłabienie paznokci, zanokcica, rumień  Nadżerki w kącikach ust, pęcherzowe zapalenie skóry, nadwrażliwość na światło  Ziarniniak ropotwórczy, madaroza (wypadanie rzęs), obrzęk naczynioruchowy, pokrzywka, ścienienie skóry, złuszczone zapalenie skóry
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b> Często  Bardzo rzadko	Bóle mięśni i stawów  Ból kości, egzostoza/narośl kostna (leczenie podtrzymujące może powodować progresję hiperostozy kręgosłupa oraz wystąpienie nowych zmian hiperostotycznych i zwapnień pozaszkieletowych, jakie zaobserwowano podczas długotrwałego leczenia retinoidami) (patrz punkt 4.4).
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b> Często	Obrzęk obwodowy
<b>Badania diagnostyczne</b> Bardzo często	Nieprawidłowości w badaniach aktywności enzymów wątrobowych (przemijające, zwykle odwracalne zwiększenie aktywności aminotransferaz i fosfatazy zasadowej) (patrz punkt 4.4) Zaburzenia stężenia lipidów (podczas leczenia dużymi dawkami acyretyny obserwowano odwracalne zwiększenie stężenia trójglicerydów i cholesterolu w surowicy, zwłaszcza

	u pacjentów z czynnikami wysokiego ryzyka i podczas leczenia długotrwałego – patrz punkt 4.4). Nie można wykluczyć zwiększonego ryzyka występowania miażdżycy w przypadku utrzymywania się tych zaburzeń.
--	---

#### Dzieci i młodzież

Ponieważ po długotrwałym leczeniu etretynatem były zgłaszane sporadyczne przypadki zmian kostnych u dzieci, takie jak przedwczesne zamknięcie nasad kości długich, hiperostoza szkieletu i pozakostne zwapnienie, można spodziewać się podobnych działań po zastosowaniu acytretyny. Dlatego u dzieci należy dokładnie monitorować parametry wzrostu i rozwój kości.

#### Pacjenci z cukrzycą

Retynoidy mogą zarówno poprawić, jak i pogorszyć tolerancję glukozy (patrz punkt 4.4).

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

### **4.9 Przedawkowanie**

W przypadku ostrego przedawkowania należy natychmiast przerwać stosowanie produktu leczniczego Acitren. Objawy przedawkowania acytretyny są takie same jak w przypadku ostrej hiperwitaminozy A, np. bóle głowy, zawroty głowy, nudności i wymioty, senność, rozdrażnienie i świąd. Podejmowanie innych specjalnych zabiegów terapeutycznych nie jest konieczne ze względu na niską ostrą toksyczność produktu leczniczego.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwłuszczycowe do stosowania ogólnego, kod ATC: D05BB02

Acytretyna, jest syntetycznym, aromatycznym analogiem kwasu retynowego. W badaniach przedklinicznych dotyczących tolerancji acytretyny nie stwierdzono istotnego działania mutagennego lub rakotwórczego i nie było oznak bezpośredniej hepatotoksyczności.

W badaniach na zwierzętach wykazano, że acytretyna jest wysoce teratogenna.

Badania kliniczne potwierdziły, że w przypadku łuszczycy i zaburzeń rogowacenia acytretyna prowadzi do normalizacji namnażania komórek nabłonkowych oraz procesów ich różnicowania i rogowacenia, w dawkach, przy których działania niepożądane są na ogół tolerowane. Działanie acytretyny jest wyłącznie objawowe: mechanizm działania jest w dużym stopniu niewyjaśniony.

### **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

### *Wchłanianie*

Acytretyna osiąga maksymalne stężenie w osoczu średnio po 1 do 4 godzin od przyjęcia kapsułek, twardych. Biodostępność acytretyny przyjmowanej doustnie jest największa, gdy lek jednocześnie przyjmowany jest z posiłkiem. Biodostępność pojedynczej dawki doustnej wynosi około 60%, ale może różnić się znacznie u poszczególnych pacjentów (36-95%).

Po doustnym podaniu 50 mg acytretyny stężenie w fazie stacjonarnej wynosi około 22 ng/ml. Przy codziennym podawaniu osiąga się je po około 7 dniach.

### *Dystrybucja*

Acytretyna jest substancją wysoce lipofilną i łatwo przenika do tkanek. Acytretyna wiąże się z białkami osocza w około 99,9%. 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 kobiecego.

### *Metabolizm*

Acytretyna jest przekształcana poprzez izomeryzację do izomeru *cis* (13-*cis*-acytretyny) oraz metabolizowana poprzez glukuronidację i odłączenie części łańcucha bocznego. Te metabolity o skróconym łańcuchu bocznym są wydalane drogami moczowymi.

### *Powstawanie etretynatu*

Obserwacje kliniczne pokazują, że etretynat może powstawać podczas stosowania acytretyny przy równoczesnym spożywaniu alkoholu. Etretynat jest silnie teratogeny a jego czas połowicznego rozpadu (około 120 dni) jest dłuższy niż dla acytretyny i dlatego antykoncepcja musi być stosowana przez trzy lata po zakończeniu leczenia produktem leczniczym Acitren (patrz punkty 4.4, 4.6 i 5.2).

### *Eliminacja*

Badania z zastosowaniem wielu dawek acytretyny z udziałem pacjentów w wieku 21–70 lat wykazały, że okres półtrwania w fazie eliminacji 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% substancji jest wydalane z organizmu w ciągu 36 dni po zakończeniu długotrwałej terapii. Stężenie acytretyny i *cis*-acytretyny w osoczu zmniejszało się do wartości poniżej progu czułości oznaczenia (< 6 ng/mL) w ciągu 36 dni od zakończenia leczenia. Acytretyna jest wydalana z organizmu wyłącznie w postaci metabolitów, w przybliżeniu w równych ilościach przez nerki i z żółcią.

### *Uwaga*

W badaniu z udziałem zdrowych osób, jednoczesne przyjęcie pojedynczej dawki acytretyny wraz z alkoholem prowadziło do powstania etretynatu. Było to już wcześniej obserwowane w warunkach *in vitro*. W najnowszych badaniach powstawanie etretynatu obserwowano również u pacjentów leczonych acytretyną. Do czasu pełnego zrozumienia tego zjawiska należy wziąć pod uwagę właściwości farmakokinetyczne etretynatu. Ponieważ jego okres półtrwania wynosi około 120 dni, środki antykoncepcyjne należy nadal stosować przez okres 3 lat po zaprzestaniu terapii acytretyną.

### *Biodostępność*

Średnia całkowita biodostępność wynosi 60% z dużymi wahaniami międzysobniczymi od 36 do 95%. Biodostępność acytretyny jest znacznie większa, gdy kapsułki, twarde są przyjmowane z posiłkiem, najlepiej z mlekiem.

## **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

### *Toksyczność ostra*

Szczury i myszy bardzo dobrze tolerowały doustne pojedyncze dawki acytretyny. Wartość LD50 u tych gatunków wynosiła ponad 8 g/kg masy ciała.

### *Toksyczność podostra*

Zwiększane co tydzień dawki acytretyny od 10 do 100 mg/kg masy ciała/dobę przez 6 tygodni, podawane codziennie były dobrze tolerowane u psów.

Po podawaniu metabolitu 13-*cis*-acytretyny przez 3 tygodnie w dawce do 100 mg/kg masy ciała/dobę, obserwowano jedynie, zależne od dawki, niewielkie do umiarkowanego zwiększenie stężenia cholesterolu, HDL i LDL.

U szczurów podawanie acytretyny w dawce 5 mg/kg masy ciała/dobę przez 4 tygodnie nie powodowało żadnych działań niepożądanych. Po podaniu 10 lub 20 mg/kg masy ciała/dobę obserwowano objawy hiperwitaminozy A, takie jak zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej i stężenia trójglicerydów w osoczu, ścięczenie substancji korowej kości i złamania kości. Tolerancja dawek 40 i 80 mg/kg masy ciała/ dobę była słaba. U wszystkich zwierząt wystąpiły ciężkie objawy hiperwitaminozy A, choć były one odwracalne po zaprzestaniu leczenia.

### *Toksyczność przewlekła*

U szczurów podawanie acytretyny w dawkach doustnych 0,5 lub 1 mg/kg masy ciała na dobę przez 26 tygodni nie powodowało działania toksycznego. Przy dawkach dobowych 3 mg/kg masy ciała obserwowano zmniejszenie masy ciała, zwiększenie stężenia cholesterolu, trójglicerydów, fosfatazy alkalicznej, HDL i LDL oraz podatność na zaburzenia kostnienia.

U psów podawanie acytretyny w dawkach doustnych 5 i 15 mg/kg masy ciała na dobę przez 52 tygodnie było na ogół dobrze tolerowane. Histologicznie obserwowano łagodną hiperplazję naskórka i gruczołów łojowych. Hiperplazja naskórka, gruczołów łojowych i potowych, zwłaszcza w zewnętrznym przewodzie słuchowym, występowała również przy dawkach dobowych 30 i 50 mg/kg masy ciała, jak również leukocytoza i zmiany w ogólnym stanie zdrowia. Przy najwyższej dawce stwierdzono zahamowanie procesu powstawania plemników. Te działania niepożądane były bardziej nasilone u samców niż u samic. Po zaprzestaniu leczenia były one odwracalne.

### *Mutagenność i rakotwórczość*

Badania mutagenności *in vitro* i *in vivo* wykazały, że ani acytretyna ani jej metabolit 13-*cis*-acytretyna nie powodują nieprawidłowości chromosomalnych. U szczurów leczonych doustnie maksymalną dawką 3 mg/kg masy ciała/dobę przez 2 lata nie wykryto działania rakotwórczego. Z kolei zaobserwowano, że w grupie gdzie stosowano największe dawki, zmniejszyła się częstość występowania licznych nowotworów i nowotworów sutka u samic w porównaniu z grupą kontrolną.

### *Toksyczność dla zarodków i teratogenność*

U szczurów, którym podawano acytretynę w dawce 7,5 mg/kg masy ciała/dobę od 7. do 16. dnia ciąży, nie stwierdzono wpływu na zarodek lub płód; w dawce 15 mg/kg masy ciała/dobę odnotowano ograniczone działanie teratogenne na układ kostny; w dawce 30 mg/kg masy ciała/dobę wystąpiło wyraźne działanie teratogenne, objawiające się rozszczepem podniebienia oraz wadami rozwojowymi kości ramiennej, łokciowej i promieniowej.

U myszy działanie teratogenne wystąpiło po dawkach 3 i 10 mg/kg masy ciała/dobę, objawiające się wadami rozwojowymi w układzie kostnym (czaszka, podniebienie twarde, kości długie) i wadami rozwojowymi różnych narządów (mózg, nerki, oczy).

U królików podawanie dawki 0,6 mg/kg masy ciała/dobę powodowało niewielkie zwiększenie częstości występowania wad rozwojowych mózgu i rozszczepu podniebienia. Dawka 2 mg/kg masy ciała/dobę była toksyczna dla zarodków. Śmiertelność okołoporodowa zwiększała się do 80%, co było związane z różnymi wadami rozwojowymi podniebienia, kończyn i zaburzeniami kostnienia.

### *Badania cytogenetyczne*

Dotychczasowe badania cytogenetyczne przeprowadzone u mężczyzn nie dowiodły, że acytretyna w dawkach terapeutycznych prowadzi do zaburzeń procesu powstawania plemników.

### *Inne informacje*

W oparciu o aktualny stan wiedzy, Acitren w dawkach terapeutycznych nie posiada właściwości mutagennych, nie wykazuje negatywnego wpływu na liczbę, ruchliwość i morfologię plemników oraz nie stanowi zagrożenia dla powstawania i rozwoju zarodków lub płodów, których ojcami są mężczyźni przyjmujący Acitren.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

#### **Acitren, 10 mg, kapsułki, twarde**

##### Zawartość kapsułki:

Maltodekstryna  
Sodu askorbinian  
Celuloza mikrokrystaliczna

##### Otoczka kapsułki:

Żelatyna  
Sodu laurylosiarczan  
Tytanu dwutlenek (E 171)  
Żelaza tlenek czarny (E 172)  
Żelaza tlenek czerwony (E 172)  
Woda oczyszczona  
Szelak  
Glikol propylenowy

#### **Acitren, 25 mg, kapsułki, twarde**

##### 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)  
Woda oczyszczona  
Szelak  
Glikol propylenowy

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

Acitren, 10 mg, kapsułki, twarde: 3 lata

Acitren, 25 mg, kapsułki, twarde: 3 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**

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

### **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

SUN-FARM Sp. z o.o.

ul. Dolna 21

05-092 Łomianki

### **8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Pozwolenie nr 18728 – Acitren, 10 mg, kapsułki, twarde

Pozwolenie nr 18729 – Acitren, 25 mg, kapsułki, twarde

### **9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 20.09.2011

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 26.08.2016

### **10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

04.2024