

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları bildirmeleri beklenmektedir. Yan etkilerin nasıl raporlanacağını öğrenmek için 4.8 no.lu bölüme bakınız.

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

NEOTİGASON 25 mg Kapsül

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Her bir kapsülde;

Etkin madde:

Asitretin 25.00 mg

Yardımcı maddeler:

Glukoz 41.00 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Kapsül

Gövdesi sarı, kapağı kahverengi, üzerinde siyah baskı mürekkebi ile 25 ve "actavis" yazan sert jelatin kapsül

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

- Yaşlı hastalar, obezitesi olan hastalar ve pediatrik yaş grubundaki hastalarda diğer tedavi türlerine (topikal tedavi, fototerapi) karşı dirençli olan ciddi yaygın psöriyaziste kullanılır. Bu gruplar dışındaki hastalarda ciddi yaygın psöriyaziste kullanılır.
- Palmo-plantar püstüler psöriyazis
- Ciddi konjenital iktiyoz
- Ciddi Darier hastalığı (keratoz folikularis)

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji:

Asitretin, sistemik retinoidlerin kullanımında deneyimli ve asitretin tedavisiyle ilişkili teratojenite riski konusunda bilgi sahibi hekimler tarafından reçete edilmelidir (bkz. Bölüm 4.6).

Asitretinin absorpsiyon ve metabolizma hızı kişiden kişiye farklılıklar göstermesi nedeniyle, doz kişiye göre ayarlanmalıdır.

Kombinasyon tedavisi: Asitretin uygulamasından önce, özellikle keratolitikler olmak üzere diğer dermatolojik tedaviler genel olarak kesilmelidir. Eğer endike ise topikal kortikosteroidler ya da tahriş etmeyen deriyi yumuşatan kremlerle tedaviye devam edilebilir.

Asitretin, başka tedavi şekilleriyle kombine olarak kullanıldığı takdirde, hastanın kendi cevabına bağlı olarak asitretin dozu azaltılabilir.

Uygulama sıklığı ve süresi:

Yetişkinlerde başlangıç dozu, 2 ila 4 hafta boyunca 25 mg ya da 30 mg olmalıdır. Bu başlangıç tedavi süresinin ardından ciltteki ilgili bölgelerde kayda değer bir yanıt görülmeli ve/veya yan etkiler belirgin olmalıdır. Başlangıç tedavi süresinin ardından yapılan değerlendirme ile en az yan etki ile istenen terapötik yanıtı elde etmek için doz titrasyonu gerekli olabilir. Genelde, 6 ile 8 hafta daha günde 25 ila 50 mg arasında günlük bir dozun alınması, optimal terapötik sonuçlar sağlamaktadır. Bazı vakalarda, dozun maksimum 75 mg/gün'e artırılması gerekebilir.

Darier hastalığı için başlangıç dozu olarak 10 mg uygundur. İzomorfik reaksiyonlar olabileceği için doz dikkatli artırılmalıdır.

Lezyonları yeterli miktarda gerileyen psöriyazis hastalarında tedavi bırakılabilir. Hastalığı nükseden hastalar yukarıda tanımlandığı şekilde tedavi edilmelidir.

Konjenital iktiyoz ve ciddi Darier hastalığı olan hastalarda tedavi süresi 3 ayı geçebilir. 50 mg/gün'ü geçmeyen en düşük etkin doz verilmelidir.

6 aylık tedavi süresini geçen tedavilerle ilgili yeterli klinik veri sınırlı olduğu için asitretin ile 6 aydan uzun süren tedavi kontrendikedir.

Uygulama şekli:

Kapsüller, tercihen günde bir kez oral olarak yemek veya sütle alınmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**Böbrek/karaciğer yetmezliği:**

NEOTİGASON, karaciğer ve böbrek yetmezliği olan hastalarda kullanılmamalıdır. (Bakınız; Bölüm 4.3.)

Pediyatrik popülasyon:

Uzun süreli tedaviye bağlı muhtemel ciddi yan etkiler dikkate alınarak, risk terapötik yarara göre dikkatle tartılmalıdır. Asitretin, ancak bütün alternatif tedavilerin yararlı olmadığı durumlarda kullanılmalıdır.

Doz, vücut ağırlığına göre tespit edilmelidir. Günlük doz yaklaşık 0,5 mg/kg'dır. Bazı vakalarda sınırlı süreler için daha yüksek dozlar (günde maksimum 1 mg/kg) gerekli olabilir, ancak bu dozlar azami 35 mg/günü aşmamalıdır. İdame dozu, muhtemel uzun süreli yan etkiler nedeniyle mümkün olduğu kadar düşük tutulmalıdır.

Geriyatrik popülasyon:

Yaşlılarda kullanımı yetişkinlerle aynıdır.

4.3 Kontrendikasyonlar

Asitretine, başka retinoidlere veya ilacın bileşenlerinden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olduğu bilinen hastalarda kontrendikedir.

Asitretin yüksek derecede teratojeniktir, ve hamile kadınlarda kullanılmamalıdır. Aynı durum, tedaviden önce 4 hafta süreyle, tedavi sırasında ve tedaviden sonraki 3 yıl boyunca katı bir kontrasepsiyon uygulanmadığı sürece, çocuk doğurma potansiyeline sahip kadınlar

için de geçerlidir.

- Emziren kadınlarda,
- Karaciğer fonksiyonunda şiddetli bozukluğu olan hastalarda,
- Böbrek fonksiyonunda şiddetli bozukluğu olan hastalarda,
- Kan lipit değerlerinde kronik anormal yükseklik olan hastalarda kontrendikedir.

Hem asitretin hem de tetrasiklinler intrakraniyal basıncı arttırabildiklerinden, kombine halde kullanımları kontrendikedir. Bu nedenle tetrasiklin gibi antibiyotikler ile ilave tedavi uygulanması kontrendikedir. (bakınız bölüm 4.5)

Metotreksat ve etretinat kombine kullanımını sonucunda artan hepatit riski kaydedilmiştir. Bu nedenle, metotreksat ile asitretinin kombinasyonu da kontrendikedir. (bakınız bölüm 4.5)

Hipervitaminoz A riski nedeniyle, asitretin ile A vitamini veya başka retinoidlerin aynı zamanda verilmesi kontrendikedir. (bakınız bölüm 4.5)

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Teratojenik etkiler

NEOTİGASON, ağır ve yaşamı tehdit eden doğum kusurlarını yüksek sıklıkta tetikleyen güçlü bir insan teratojenidir.

NEOTİGASON, aşağıdaki durumlarda kesinlikle kontrendikedir:

- Gebe kadınlarda
- Gebelik Önleme Programının tüm koşulları yerine getirilmediği sürece gebe kalma potansiyeli bulunan kadınlarda

Gebelik Önleme Programı

Bu ilaç TERATOJENİKTİR.

NEOTİGASON Gebelik Önleme Programının tüm koşulları yerine getirilmediği sürece gebe kalma potansiyeli bulunan kadınlarda kontrendikedir.

- Onaylı endikasyonlar
 - Yaşlı hastalar, obezitesi olan hastalar ve pediyatrik yaş grubundaki hastalarda diğer tedavi türlerine (topikal tedavi, fototerapi) karşı dirençli olan ciddi yaygın psöriyaziste kullanılır. Bu gruplar dışındaki hastalarda ciddi yaygın psöriyaziste kullanılır.
 - Palmo-plantar püstüler psöriyazis
 - Ciddi konjenital iktiyoz
 - Ciddi Darier hastalığı (keratoz folikularis)

(Bkz. Bölüm “4.1. Terapötik endikasyonlar”)

- Tüm kadın hastalar için gebelik potansiyeli değerlendirilmelidir.
- Hasta teratojenik riski anlamalıdır.
- Hasta aylık sıkı takip gerekliliğini anlamalıdır.
- Hasta tedaviye başlamadan bir ay evvel, tüm tedavi süresi boyunca ve tedavi kesildikten sonraki üç yıl boyunca etkili kontrasepsiyon uyguluyor olmasının gerekliliğini anlamış ve kabul etmiş olmalıdır. En az bir yüksek etkili kontrasepsiyon

yöntemi (örn; kullanıcı bağımsız bir yöntem) ya da kullanıcı bağımlı iki tamamlayıcı kontrasepsiyon yöntemi kullanılmalıdır.

- Her bir vaka için kontrasepsiyon yöntemi seçilirken, hasta da tartışmaya dahil edilerek, hastanın tercih edilen önlemlere olan katılımı ve uyuncu garanti altına alınarak bireysel şartlar değerlendirilmelidir.
- Hasta, amenore olduğunda bile, etkili kontrasepsiyon hakkındaki tüm tavsiyelere uymalıdır.
- Hasta, gebeliğin potansiyel sonuçlarını ve gebelik riski olduğunda veya gebe kalması durumunda hekime derhal danışmasının gerektiğini anlamış olmalı ve konu hakkında bilgilendirilmiş olmalıdır.
- Hasta, tedavi öncesi, tedavi boyunca tercihen ayda bir kez ve tedavi durdurulduktan sonraki 3 yıl süre boyunca 1 ila 3 aylık aralıklarla periyodik olarak gebelik testi yaptırması gerektiğini anlamış olmalı ve kabul etmelidir.
- Hasta asitretin kullanımıyla ilişkili tehlikeleri ve gerekli önlemleri anladığını kabul etmiş olmalıdır.

Reçete eden hekim, herhangi bir gebelik riski olmadığını gösteren ikna edici sebepleri göz önünde bulundurmadığı takdirde, belirtilen bu koşullar halen cinsel olarak aktif olmayan kadın hastalar için de geçerlidir.

Reçete eden hekim aşağıdakilerden emin olmalıdır.

- Hastanın, yeterli derecede anladığını teyit etmesi de dahil olmak üzere, yukarıda listelenen gebeliği önleme koşullarına uygun olduğundan
- Hastanın, yukarıda sözü edilen koşulları kabul ettiğinden
- Hastanın, bir yüksek etkili kontrasepsiyon yöntemi (örneğin kullanıcı bağımsız bir yöntem) ya da kullanıcı bağımlı iki tamamlayıcı kontrasepsiyon yöntemini, tedaviye başlamadan en az bir ay önce kullanılmış olduğundan ve tedavi sırasında ve tedavinin kesilmesinden sonraki en az üç yıl süresince sürekli ve doğru olarak etkili kontrasepsiyon kullanmaya devam ediyor olduğundan.
- Tedavi öncesinde, süresince ve tedaviyi durdurduktan sonraki üç yıllık süre boyunca bir-üç aylık aralıklarla periyodik olarak negatif gebelik testi sonucu alındığından (Gebelik testlerinin gün ve sonuçları belgelenmelidir).

Asitretin ile tedavi edilen bir kadında gebelik meydana gelirse, tedavi durdurulmalı ve hasta değerlendirme ve tavsiye için teratolojide uzman veya deneyimli bir hekime yönlendirilmelidir.

Tedavi kesildikten sonra gebelik meydana gelirse fetusun ağır ve ciddi malformasyon riski devam eder. Bu risk, tedavinin bitiminden sonraki üç yıl içinde yani ilaç vücuttan tamamen atılincaya kadar devam eder.

Kontrasepsiyon

Kadın hastalara, gebeliğin önlenmesi hakkında kapsamlı bilgi verilmelidir ve eğer etkili kontrasepsiyon kullanmıyorlarsa onlara kontraseptif yöntem tavsiye edilmelidir. Eğer ilacı reçete eden hekim bu bilgileri sağlayacak bir konumda değilse, hasta ilgili bir sağlık mesleği mensubuna yönlendirilmelidir.

Minimum gereklilik olarak, çocuk doğurma potansiyeli olan kadın hastalar en az bir yüksek etkili kontrasepsiyon yöntemi (örneğin kullanıcı bağımsız bir yöntem) ya da kullanıcı bağımlı iki tamamlayıcı kontrasepsiyon yöntemini kullanmalıdırlar. Amenoreli hastalar dahil,

kontrasepsiyona tedaviye başlamadan en az bir ay önce, tedavi boyunca ve tedavinin kesilmesini takiben en az üç yıl boyunca devam edilmelidir.

Her bir vaka için kontrasepsiyon yöntemi seçilirken, hasta da tartışmaya dahil edilerek, hastanın tercih edilen önlemlere olan katılımı ve uyuncu garanti altına alınarak bireysel şartlar değerlendirilmelidir.

Gebelik Testi

Lokal deneyimlere göre, medikal olarak denetimi sağlanmış olan minimum 25 mIU/ml hassaslıktaki gebelik testlerinin, aşağıdaki şekilde uygulanması önerilmektedir.

Tedaviye başlamadan önce

Hasta kontrasepsiyon kullanmaya başladıktan en az bir ay sonra ve ilk reçeteden kısa bir süre önce (tercihen birkaç gün), medikal olarak denetlenmiş bir gebelik testinden geçmelidir. Bu test, hastanın asitretin ile tedaviye başladığında gebe olmadığından emin olmayı sağlamalıdır.

Tedavinin takibi

Düzenli aralıklarla, tercihen ayda bir takip için hekime başvurulmalıdır. Hastanın cinsel aktivitesi, son menstrüel öyküsü (anormal menstrüasyon, kaçırılan periyod ve amenore) ve kontrasepsiyon yöntemi göz önünde bulundurularak, medikal olarak denetlenmiş gebelik testlerine aylık olarak tekrarlanan şekilde ihtiyaç olup olmadığı lokal deneyimlere göre belirlenmelidir. Hekime takip için başvurulduğunda gerekli görülürse gebelik testi, hekime başvurulduğu gün veya başvurulmadan üç gün öncesinde gerçekleştirilmelidir.

Tedavi bitimi

Tedaviyi bıraktıktan 1 ay sonra, kadınlar sonraki üç yıllık süre boyunca 1-3 aylık aralıklarla periyodik olarak gebelik testi yaptırmalıdır.

Reçeteleme ve dağıtım kısıtlamaları

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar için NEOTİGASON'un reçete edilme süresi, gebelik testi ve izleme dahil olmak üzere düzenli takipleri desteklemek için ideal olarak 30 gün ile sınırlanmalıdır. Tercihen, gebelik testi, reçetenin yazılması ve NEOTİGASON'un verilmesi aynı günde yapılmalıdır.

Bu aylık takip, düzenli gebelik testi ve izlemenin yapılmasını ve hastanın bir sonraki ilaç tedavisini almadan önce gebe kalmadığından emin olunmasını sağlayacaktır.

Erkek hastalar

Mevcut veriler, NEOTİGASON alan hastaların semeninden gelen maternal maruziyet seviyesinin NEOTİGASON'un teratojenik etkileri ile ilişkilendirmeye yeterli büyüklükte olmadığını göstermektedir. Erkek hastalara, ilaçlarını kimseyle, özellikle kadınlarla, paylaşmamaları konusu hatırlatılmalıdır.

Klinik kanıtlar, asitretin ve alkolün aynı zamanda alınması sonucunda etretinat oluşabileceğini göstermiştir. Etretinat, yüksek derecede teratojeniktir ve asitretine göre daha uzun bir yarılanma ömrüne (yaklaşık 120 gün) sahiptir. Bu nedenle, çocuk doğurma yaşındaki kadınlar, asitretin tedavisi sırasında ve asitretin terapisinin kesilmesinden sonraki 2 ay boyunca alkol almamalıdır (içeceklerde, yemeklerde veya ilaçlarda).

Ek Önlemler

Hastalara, ilacı başkalarına vermemeleri ve kullanılmamış kapslleri tedavi sonunda eczacılarına geri vermeleri konusunda bilgi verilmelidir.

Asitretin tedavisi sırasında ve tedavinin bitimini izleyen 3 yıl boyunca gebe bir kan alıcısının fetüsü üzerindeki potansiyel risk sebebiyle, hastalar kan bağışında bulunmamalıdır.

Eğitim materyali

Ruhsat sahibi, asitretin teratojenisitesine ilişkin uyarıları güçlendirmek, tedaviye başlamadan önce kontrasepsiyon hakkında tavsiyelerde bulunmak ve gebelik testinin gerekliliği konusunda rehberlik etmek için reçete eden hekimlere, eczacılara ve asitretine fetal maruziyetten kaçınan hastalara yardımcı olmaya yönelik eğitim materyalleri sağlayacaktır.

Teratojenik riske ve Gebelik Önleme Programında belirtilen sıkı gebelik önleme tedbirleri hakkında tam hasta bilgisi hekim tarafından hem erkek hem de kadın bütün hastalara verilmelidir.

Hepatik fonksiyon, asitretin ile tedaviye başlamadan önce, başlanmasından sonraki ilk 2 ay boyunca 1-2 haftada bir, ve daha sonra, tedavi sırasında 3 ayda bir kontrol edilmelidir. Anormal sonuçların elde edilmesi halinde, haftalık kontroller başlatılmalıdır. Hepatik fonksiyonun normale dönememesi veya daha da kötüleşmesi halinde, asitretin kesilmelidir. Bu tür durumlarda, hepatik fonksiyonun izlenmesine en az 3 ay süreyle daha devam edilmesi tavsiye edilmektedir (bakınız, bölüm 4.8).

Serum kolesterol ve serum trigliseritleri (açlık değerleri), tedaviye başlamadan önce, başlanmasından bir ay sonra, ve daha sonra, tedavi sırasında 3 ayda bir kontrol edilmelidir.

Asitretin tedavisi ile gece görüşünde azalma bildirilmiştir. Hastalar, bu potansiyel problem konusunda bilgilendirilmelidir ve gece araba veya herhangi bir makine kullanmaları durumunda dikkatli olmaları hususunda uyarılmalıdır. Görsel problemler, dikkatli bir şekilde izlenmelidir (bakınız, bölüm 4.8).

Nadir benign intrakraniyal hipertansiyon rapor edilmiştir. Şiddetli baş ağrısı, bulantısı, kusması ve görme bozuklukları olan hastalar, asitretini hemen kesmelidir ve nörolojik değerlendirme ve bakım için hastaneye sevk edilmelidir (bakınız, bölüm 4.8).

Asitretin ile uzun süreli tedavi almakta olan yetişkinlerde, özellikle yaşlılarda, olası ossifikasyon anormallikleri açısından, periyodik olarak uygun muayeneler gerçekleştirilmelidir (bakınız, bölüm 4.8). Asitretin ile tedavide atipik kas-iskelet semptomlarından yakınan hastalar, olası asitretin ile indüklenen kemik değişikliklerini dışlamak için derhal ve ayrıntılı olarak araştırılmalıdır. Klinik olarak anlamlı kemik veya eklem değişiklikleri bulunursa, asitretin tedavisi kesilmelidir.

Psikiyatrik bozukluklar

NEOTİGASON da dahil olmak üzere sistemik retinoidlerle tedavi edilen hastalarda depresyon, şiddetlenmiş depresyon, anksiyete ve duygudurum değişiklikleri bildirilmiştir. Depresyon öyküsü olan hastalarda özel dikkat gösterilmelidir. Hastalar depresyon belirtileri için izlenmeli ve gerekirse uygun tedaviye yönlendirilmelidir. Akıl ve ruh sağlığındaki bozulmaları tespit etmek için aile ya da arkadaşların farkındalığı yararlı olabilir.

Pediyatrik popülasyon

Çocuklarda, etretinat ile uzun süreli tedavinin ardından, nadiren, erken epifiz kapanmasını, iskelet hiperostozisini, ve kemik-dışı kalsifikasyonu da içeren kemik değişiklikleri bildirilmiştir, bu etkiler, asitretin ile de beklenebilir. Bu nedenle, çocuklarda asitretin tedavisi önerilmemektedir. İstisnai durumlarda, böyle bir tedavi uygulanırsa, çocuğun kas-iskelet gelişimindeki herhangi bir anormallik ve büyüme parametreleri için dikkatle izlenmesi ve kemik gelişiminin yakından takip edilmesi gerekir.

Halihazırda asitretinin yaşam boyu uygulanmasının bütün sonuçlarının bilinmediği vurgulanmalıdır.

UV ışığın etkileri, retinoid terapisi ile artmaktadır; bu nedenle, hastalar güneş ışığına aşırı ölçüde maruz kalmaktan ve güneş lambalarının denetimsiz kullanımından kaçınmalıdır. Gerekli olduğunda, en az SPF 15 yüksek koruma faktörlü bir güneşten korunma ürünü kullanılmalıdır.

Yüksek dozda retinoidler ile tedavi, iritabiliteyi, agresyonu ve depresyonu da içeren duygudurum değişikliklerine neden olabilir.

Yüksek riskli hastalar:

Asitretin ile tedavi almakta olan diyabet, alkolizm, obezite, kardiyovasküler risk faktörleri veya bir lipit metabolizması bozukluğu olan hastalarda, lipit, ve/veya glisemi için serum değerlerinin ve diğer kardiyovasküler risk belirteçlerinin, örn., kan basıncı, daha sık kontrol edilmesi gereklidir.

Diyabette, retinoidler, glukoz toleransını düzeltebilir veya kötüleştirebilir. Bu nedenle, kan şekeri değerleri, tedavinin erken aşamalarında, olağandan daha sık kontrol edilmelidir.

Kardiyovasküler risk belirteçlerinin normale dönmediği veya daha da kötüleştiği bütün yüksek riskli hastalar için, dozun azaltılması veya asitretinin kesilmesi düşünülmelidir.

Dünya çapındaki pazarlama sonrası deneyimde, çok nadir Kapiller Sızıntı Sendromu / retinoik asit sendromu olguları rapor edilmiştir.

Dünya çapındaki pazarlama sonrası deneyimde, çok nadir eksofoliyatif dermatit olguları rapor edilmiştir.

Asitretin, yalnızca sistemik retinoidlerin kullanımında tecrübeli ve asitretin tedavisine bağlı teratojenisite riskini iyi bilen hekimler tarafından reçetelenmelidir.

Asitretin yüksek oranda teratojeniktir. Asitretinin, uygulanan süre ve dozajdan bağımsız olarak hamilelik öncesinde veya sırasında kullanımının doğumsal kusura sebep olma riski son derece yüksektir. Fetusun asitretine maruziyeti her zaman konjenital malformasyon riski taşır.

Birincil kontraseptif yöntem olarak hormonal kontraseptif ürün veya intrauterin bir cihaz ile prezervatif veya diyaframın (kapak) kombinasyonu olarak tavsiye edilir. Sadece düşük doz progesteron içeren ürünlerin (minipiller) kullanımı, kontraseptif etki üzerine asitretinin olası etkileşimi nedeniyle tavsiye edilmez.

Asitretinin, insanda önerilen dozdan daha yüksek dozlarda hayvanlarda kullanımında, kemiğin diyafiz ve süngerimsi bölümlerini olumsuz olarak etkilediği gösterilmiştir. İnsanlarda etretinat ile uzun süreli tedavide iskelet hiperostoza ve ekstraosseöz kalsifikasyon bildirildiğinden, bu etkinin asitretin tedavisi ile de beklenmesi düşünülmelidir.

Hastalar alopesi oluşma ihtimali konusunda uyarılmalıdır (bkz. Bölüm 4.8).

Bu tıbbi ürün glukoz içerir. Nadir glukoz- galaktoz malabsorpsiyon hastalığı olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Metotreksatın, tetrasiklinlerin veya vitamin A'nın ve diğer retinoidlerin asitretin ile eşzamanlı uygulaması kontrendikedir, bakınız bölüm 4.3. Metotreksat ve etretinatın eş zamanlı kullanımını sonrasında hepatit riskinde artış olduğu bildirilmiştir.

Yalnızca progesteron içeren ürünlerin (minipil) düşük dozu, asitretin terapisi sırasında yetersiz bir kontrasepsiyon yöntemi olabilir (bakınız, bölüm 4.6). Kombine östrojen/progestogen oral kontraseptifler ile etkileşim gözlemlenmemiştir.

Sağlıklı gönüllüler ile gerçekleştirilen bir çalışmada, tek bir asitretin dozunun, alkol ile aynı zamanda alınması, yüksek derecede teratojenik olan etretinatın oluşmasına yol açmıştır. Bu metabolik prosesin mekanizması henüz tanımlanmamıştır, bu nedenle, etkileşime giren diğer ajanlar ile de mümkün olup olmadığı bilinmemektedir. Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar asitretin ile tedavi edilirken ve tedavi bittikten 2 ay sonrasına kadar alkol tüketmemelidir (bakınız, bölüm 4.4 ve 5.2).

Fenitoin ile aynı zamanda verilmesi halinde, asitretinin, fenitoinin protein bağlanmasını kısmen azalttığı hatırlanmalıdır. Bu durumun klinik önemi henüz bilinmemektedir.

Şu ana kadar, asitretin ile diğer maddeler (örn., digoksin, simetidin) ile başka etkileşimler gözlemlenmemiştir.

Asitretinin, kumarin tipi antikoagülanların (varfarin) protein bağlanması üzerindeki etkisine yönelik incelemeler, herhangi bir etkileşimi göstermemiştir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Özel popülasyonlara ilişkin etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyona ilişkin etkileşim çalışması yapılmamıştır.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: X

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/ Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Asitretin yüksek derecede teratojeniktir. Tedavi sırasında veya tedavinin kesilmesinden sonraki 3 yıl içerisinde hamile kalabilecek kadınlarda kullanımı kontrendikedir. Asitretinin ne kadar süre ile veya hangi dozajda olursa olsun, gebelik öncesinde veya gebelik sırasında alınması halinde, deforme bir çocuk doğurma riski son derece yüksektir.

Asitretinin, çocuk doğurma potansiyeline sahip her kadında kullanımı, aşağıdaki koşulların her birinin karşılanmaması halinde kontrendikedir:

- 1) Hasta, standart terapilere dirençli olan şiddetli bir keratinizasyon bozukluğu yaşamaktadır.
- 2) Hekim, hastanın talimatları anlayabileceğinden ve bunlara uyacağından emin olmalıdır.
- 3) Hasta, belirtilen gebeliği önleyici doğum kontrol yöntemini güvenilir biçimde ve aksatmadan uygulayabilecek durumda olmalıdır.
- 4) Asitretin ile tedavi görmekte olan, çocuk doğurma potansiyeline sahip her kadının, asitretin ile tedaviden önceki dört hafta boyunca, asitretin ile tedavi sırasında ve asitretin ile tedavinin kesilmesinden sonraki 3 yıl boyunca kesintisiz bir şekilde etkili doğum kontrol (tercihen 2 gebeliği önleyici yöntem) kullanması son derece önemlidir. Hasta, gebelik şüphesi durumunda hemen bir doktor ile görüşmesi konusunda bilgilendirilmelidir.
İnfertilite geçmişi sebebiyle normalde doğum kontrol yöntemi kullanmayan kadın hastalara da asitretin kullandıkları süre boyunca doğum kontrol yöntemi kullanmaları tavsiye edilmelidir.
- 5) Tedaviye, hastanın bir sonraki normal adet döneminin ikinci veya üçüncü gününden önce başlanmamalıdır.
- 6) Tedavinin başlangıcında, ilk dozun verilmesinden önceki üçüncü güne kadar bir negatif gebelik testi sonucu (minimum hassasiyet 25mIU/mL) elde edilmelidir. Tedavi sırasında, 28 günlük aralıklar ile gebelik testleri düzenlenmelidir. Bu vizitlerde, reçete etme öncesindeki 3 günden daha erkene ait olmayan bir negatif gebelik testi sonucu zorunludur. Tedavinin durdurulmasının ardından, gebelik testleri, son dozun verilmesinden sonraki 3 yıllık bir periyot boyunca, 1-3 aylık aralıklar ile gerçekleştirilmelidir.
- 7) Asitretin tedavisinin başlatılmasından önce, hekimler, çocuk doğurma potansiyeli olan hastalara, alınması gereken tedbirlere, çok şiddetli fötal malformasyon riskine ve asitretin ile tedavi süreci boyunca veya tedavinin kesilmesinden sonraki 3 yıl içerisinde gebelik meydana gelmesinin olası sonuçları hakkında detaylı bilgi vermelidir.
- 8) Araya giren zaman ne kadar uzun olursa olsun, tedavinin tekrarlandığı her durumda, aynı etkili ve kesintisiz kontraseptif tedbirler alınmalıdır ve sonrasında 3 yıl boyunca sürdürülmelidir.
- 9) Bu tedbirlere karşın gebelik meydana gelmesi durumunda, fetüsta şiddetli malformasyon (örn., kraniyofasiyal defektler, kardiyak ve vasküler veya MSS malformasyonları, iskelet ve timus defektleri) riski çok yüksektir ve spontan düşük riski artar. Risk, özellikle, asitretin ile tedavi sırasında ve tedaviden 2 ay sonra geçerlidir. Asitretinin kesilmesinden sonra 3 yıla kadar süreyle, risk daha düşüktür (özellikle, alkol tüketmemiş olan kadınlarda), ancak tamamıyla dışlanamaz (olası etretinat oluşumu nedeniyle). Bu nedenle, asitretin tedavisine başlamadan önce, tedaviyi yürüten doktor, önlemlerin alınması gereken konuları açıkça ve detaylı olarak açıklamalıdır. Bu açıklama, ilacın kullanımı sırasındaki olası riskleri ve asitretin tedavisi sırasında ya da tedaviyi bıraktıktan sonraki 3 yıl içinde ortaya çıkabilecek gebeliğe ilişkin riskleri içermelidir.
- 10) Tedavi sırasında ve tedavinin durdurulmasından sonra 2 ay süreyle alkol (içecek, yiyecek veya ilaçların içinde)tüketmekten kaçınılmalıdır (bakınız, bölüm 4.4 ve 4.5).

Birincil kontraseptif yöntem, kombine hormonal kontraseptif veya rahim-içi araç kullanılmasıdır. Buna ek olarak kondom veya diyafram da kullanılması önerilmektedir. Kontraseptif etkisinde olası azalma nedeniyle, yalnızca progesteron içeren ürünlerin kullanılması önerilmemektedir.

Asitretin ile tedavi edilen erkek hastalar için mevcut veriler semenden ve seminal sıvıdan maternal maruziyetin düzeyine göre, herhangi bir teratojenik etkinin, olması durumunda, minimal olacağını göstermektedir.

Gebelik dönemi

Asitretin, hamile kadınlarda kontrendikedir (bakınız, bölüm 4.3).

Laktasyon dönemi

Asitretin, emziren kadınlara verilmemelidir (bakınız, bölüm 4.3).

Üreme yeteneği /Fertilite

Sıçanlar üzerinde yapılan araştırmalar, asitretinin üreme yeteneği üzerine herhangi bir etkisi olmadığını göstermiş; ancak insanlar üzerinde herhangi bir çalışma yapılmamıştır.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Asitretin tedavisi sırasında bazı vakalarda gece görüşünde azalma görülmüştür. (bakınız, bölüm 4.8). Hastalar bu potansiyel problem konusunda bilgilendirilmelidir ve gece araç sürerken veya herhangi bir makine kullanırken dikkatli olmaları konusunda uyarılmalıdırlar.

4.8 İstenmeyen etkiler

İstenmeyen etkiler, asitretin almakta olan hastaların çoğunda görülmektedir. Bununla birlikte, asitretinin toksik dozu, terapötik doz aralığına yakındır ve çoğu hasta dozaj ayarlaması yapılan ilk dönemde bazı yan etkilere maruz kalmaktadır. Ancak bunlar dozajın azaltılması veya ilacın kesilmesi üzerine genellikle ortadan kalkmaktadır.

Cilt ve mukoz membranlar en sıklıkla etkilendiği için tedaviye başlamadan önce hastalara bu konuda önerilerde bulunulması gerekir. Bazen, tedavinin başlangıcında, psöriyazis semptomları kötüleşebilmektedir.

En sık gözlemlenen istenmeyen etkiler, örneğin, yağlı bir merhem sürülerek giderilebilen dudak kuruluğu gibi hipervitaminozis A semptomlarıdır.

Asitretin için klinik denemelerde veya pazarlama sonrası olaylar olarak rapor edilen istenmeyen etkiler, aşağıda Sistem Organ Sınıfına ve sıklığa göre listelenmiştir. Sıklıklar aşağıdaki gibi tanımlanmıştır:

Advers reaksiyonların sıklığı aşağıdaki gibi sıralanmıştır:

Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ile $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1000$ ile $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ile $< 1/1000$); çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

Bilinmiyor: *Candida albicans*'a bağlı vulvovajinit

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Bilinmiyor: Tip I aşırı duyarlılık

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Başağrısı

Yaygın olmayan: Baş dönmesi

Seyrek: Periferel nöropati

Çok seyrek: Benign intrakraniyal hipertansiyon (bakınız, bölüm 4.4)

Göz hastalıkları

Çok yaygın: Mukoz membran kuruluğu ve inflamasyonu (örn., konjonktivit, kseroftalmi)*

Yaygın olmayan: Bulanık görüş

Çok seyrek: Gece körlüğü (bakınız, bölüm 4.4), ülseratif keratit

Kulak ve iç kulak hastalıkları

Bilinmiyor: İşitme bozukluğu, tinnitus

Vasküler hastalıklar

Bilinmiyor: Cilt kızarması, Kapiller sızıntı sendromu/ Retinoik asit sendromu

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Çok yaygın: Mukoz membranların kuruluğu ve inflamasyonu (örn., epistaksis ve rinit)

Bilinmiyor: Disfoni

Gastrointestinal hastalıklar

Çok yaygın: Ağız kuruluğu, susuzluk

Yaygın: Stomatit, gastrointestinal bozukluklar (örn., abdominal ağrı, diyare, bulantı, kusma)

Yaygın olmayan: Dişeti iltihabı

Bilinmiyor: Disguzi, rektal hemoraji

Hepato-bilier hastalıklar

Yaygın olmayan: Hepatit

Çok seyrek: Sarılık

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Çok yaygın: Şilit, pruritus, alopesi, ciltte ekfoliyasyon (vücudun tamamında, özellikle avuç içleri ve ayak tabanlarında)

Yaygın: Ciltte frajilite, yapışkan deri, dermatit, saç dokusunda anormallik, tırnaklarda kırılma, paronişya, eritem

Yaygın olmayan: Ragadlar, bullöz dermatit, fotosensitivite reaksiyonu

Bilinmiyor: Piyojenik granüloma, madarozis, ciltte incelme, soyulma ile deride kuruma, incelme, eritem (özellikle yüzde), saç zayıflaması ve frenk alopesi**, granulatöz lezyon, terleme, ağız kenarında ragad, anjiyoödem, ürtiker, ekfoliyatif dermatit

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları

Yaygın: Artralji, miyalji

Çok seyrek: Kemik ağrısı, ekzostozis (retinoidler ile uzun süreli sistemik tedavide karşılaşıldığı üzere, idame tedavisi, mevcut spinal hiperostozisin ilerlemesine, yeni hiperostotik lezyonların ortaya çıkmasına ve iskelet-dışı kalsifikasyona yol açabilir) (bakınız, bölüm 4.4)

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın: Periferik ödem

Bilinmiyor: Halsizlik, baş dönmesi

Araştırmalar

Çok yaygın: Karaciğer fonksiyon testinde anormallik (transaminazlarda ve alkalen fosfatazlarda geçici, genellikle geri dönüşümlü yükselme) (bakınız, bölüm 4.4)

Lipitlerde anormallik (yüksek dozlarda asitretin ile tedavi sırasında, özellikle yüksek riskli hastalarda ve uzun süreli tedavi sırasında, serum trigliseritlerinde ve serum kolesterolünde geri dönüşümlü yükselme meydana gelmiştir (bakınız, bölüm 4.4). Bu durumun devam etmesi halinde, ilişkili bir ateroskleroz riski dışlanamaz.

* Konjunktivalarda kuruluk hafif-orta konjonktivit veya kseroftalmiye neden olabilir ve kontakt lens intoleransı ile sonuçlanabilir; yapay gözyaşı veya topikal antibiyotiklerle yağlama ile bu durum hafifletilebilir.

** Genellikle tedaviye başladıktan 4 ila 8 hafta arasında kaydedildi ve takiben asitretin kesildiğinde geri dönüşümlüdür. Genellikle hastaların çoğunda tam iyileşme genellikle 6 ay içerisinde gerçekleşmektedir.

Özel popülasyona ilişkin ek bilgiler

Pediyatrik popülasyon

Çocuklarda, etretinat ile uzun süreli tedavinin ardından, nadiren, erken epifiz kapanmasını, iskelet hiperostozisini ve kemik-dışı kalsifikasyonu da içeren kemik değişiklikleri bildirilmiştir. Bu etkiler asitretin ile de beklenebilir. Bu nedenle çocuklarda büyüme parametreleri ve kemik gelişimi yakından izlenmelidir.

Diyabetikler

Retinoidler, glukoz toleransını düzeltebilir veya kötüleştirir (bakınız, bölüm 4.4).

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar / risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir. (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Akut doz aşımı durumunda, asitretin derhal kesilmelidir. Doz aşımı semptomları, akut hipervitaminozis ile aynıdır; baş ağrısı, vertigo, bulantı veya kusma, sersemlik, irritabilite ve pruritus. Preparatın düşük akut toksisitesinden dolayı, spesifik tedavi gerekli değildir.

İlacın değişken emilimi sebebiyle, ilaç alındıktan sonraki birkaç saat içinde gastrik lavaj uygulanması yararlı olabilir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grubu: Antipsoriyatikler, psoriyazis tedavisinde kullanılan retinoidler
ATC Kodu: D05BB02

Etki mekanizması

Her ne kadar bu etkinin yolu henüz tam olarak bulunamamışsa da retinolün (Vitamin A) normal epitel büyümesi ve farklılaşması için önemli olduğu bilinmektedir. Hem retinol hem de retinoik asit, hiperkerotik ve metaplastik deri değişikliklerini tersine çevirme yeteneğine sahiptir. Bununla beraber, bu etkiler genellikle sadece oldukça yüksek lokal veya sistemik toksisite ile ilişkilendirilmiş dozlarla elde edilmektedir. Retinoik asidin sentetik bir aromatik türevi olan asitretin, psoriyazis ve epitelial keratinizasyon bozuklukları üzerinde daha yüksek ve daha spesifik inhibitör etki ile olumlu bir terapötik orana sahiptir. Asitretine karşı genellikle görülen terapötik cevap deskuamasyonu (eritremlili veya eritremsiz) takiben daha normal re-epitalizasyondur. Asitretin, etretinatın ana aktif metabolitidir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

Asitretin, ilacın sindirilmesinden sonra 1-4 saat içinde pik plazma konsantrasyonlarına ulaşmaktadır. Oral yoldan verilen asitretinin biyoyararlılığı yemekle birlikte alındığında en yüksek düzeydedir. Tek dozun biyoyararlılığı yaklaşık %60'tır, ancak bu oran hastadan hastaya önemli ölçüde değişebilir (%36-95).

Dağılım:

Asitretin çok lipofilik olup vücut dokularına kolayca nüfuz eder. Asitretinin proteine bağlanma oranı %99'un üzerindedir. Hayvan araştırmalarında, fetal malformasyonlara neden olabilecek miktarlarda plasentadan geçtiği gösterilmiştir. Bu lipofilik yapısı nedeniyle, asitretinin, önemli miktarlarda anne sütüne ulaştığı varsayılabilir.

Biyotransformasyon:

Asitretin, izomerizasyonu ile yan zincirin glukuronidasyonu ve bölünmesiyle 13-cis izomerine (cis asitretin) metabolize olur.

Eliminasyon:

21-70 yaşları arasındaki hastalarda çoklu doz araştırmalarında, asitretin için yaklaşık 50 saatlik ve yine teratojen olan plazmadaki esas metaboliti cis asitretin için 60 saatlik bir eliminasyon yarılanma ömrü görülmüştür. Bu hastalarda gözlenen en uzun asitretin (96 saat) ve cis asitretin (123 saat) eliminasyon yarılanma ömrü ve lineer kinetik göz önüne alınarak, ilacın %99'undan fazlasının, uzun süreli tedavinin kesilmesinden sonra 36 gün içinde elimine edildiği tahmin edilebilir. Ayrıca, asitretin ve cis asitretinin plazma konsantrasyonu, tedavinin kesilmesinden sonra 36 gün içinde deneyin hassasiyet limitinin (< 6 ng/ml) altına düşmüştür. Asitretin böbrekler ve safra kesesi tarafından yaklaşık eşit miktarlarda ve tamamen metabolitleri şeklinde atılmaktadır.

NOT:

Sağlıklı gönüllülerde gerçekleştirilen bir çalışmada etanol ile aynı zamanda alınan asitretin etretinat oluşumuna yol açmıştır. Bu *in vitro* olarak da gözlemlenmiştir. Son araştırmalarda asitretin ile tedavi edilen belirli hastalarda da etretinat oluşumu gözlemlenmiştir. Bu olgu

tamamen açıklanana kadar etretinatın farmakokinetik davranışı dikkate alınmalıdır. Bu nedenle etretinatın eliminasyon yarılanma ömrü yaklaşık 120 gün olduğundan asitretin tedavisinin tamamlanmasından sonraki 3 yıl boyunca kontraseptif tedbirler alınmalıdır.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Bildirilmemiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Her bir kapsül içeriği:

Mikrokristalin selüloz

Jelatin (sığır kaynaklı)

Spreyle kurutulmuş sıvı glikoz

Sodyum askorbat

Kapsül kabuğu bileşimi:

Gövde:

Demir oksit sarı (E172)

Titanyum dioksit (E171)

Jelatin (sığır kaynaklı)

Kapak:

Demir oksit siyah (E172)

Demir oksit sarı (E172)

Demir oksit kırmızı (E172)

Titanyum dioksit (E171)

Jelatin (sığır kaynaklı)

Baskı mürekkebinin terkibi:

Şellak (gomalak isimli canlıdan elde edilir)

Propilen glikol

Amonyum hidroksit

Demir oksit siyah (E172)

6.2. Geçimsizlikler

Geçerli değil.

6.3. Raf ömrü

36 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C altındaki oda sıcaklığında, nemden koruyarak, orijinal ambalajında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Neotigason 25 mg kapsül, 30 ve 100 adet, PVC/PVDC blisterde

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Özel bir gereklilik yoktur.

Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliđi ve Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliđine uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Teva İlaçları San. ve Tic. A.Ş.
Ümraniye/ İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI

04.07.2008 - 125/14

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 04.07.2008

Ruhsat yenileme tarihi: 22.08.2011

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

-