

# RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Neotigason, 10 mg kõvakapslid

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks kõvakapsel sisaldab 10 mg atsitreiini.

INN. *Acitretinum*

Teadaolevat toimet omav abiaine: glükoos.  
Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Kõvakapsel, mille pruuni kaanekese (otsa) osale on musta tindiga trükitud "10" ning mille valgele keha osale on musta tindiga trükitud kiri "actavis", suurusega 4

## 4. KLIINILISED ANDMED

### 4.1 Näidustused

- Raskekujuline teistele ravimeetoditele resistentne *psoriasis vulgaris*, eriti erütrodermilised ja pustuloossed vormid.
- Palmoplantaarne keratoderma.
- Palmoplantaarne pustuloos.
- Raskekujuline kaasasündinud ihtüoos.
- Morbus Darier (*keratosis follicularis*).
- *Pityriasis rubra pilaris*.

*Märkus.* Neotigason'i tohivad määrata ainult arstid, eelistatult dermatoloogid, kellel on süsteemsete retinoidide kasutamise kogemus ja kes on teadlikud Neotigasoni'i kasutamisega seotud teratogeensetest ohust.

### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

Atsitretiini võivad määrata üksnes varasema süsteemsete retinoidide kasutamise kogemusega arstid, kes on teadlikud atsitreiinravi teratogeensetest riskist (vt lõik 4.6).

#### Annustamine

Annus sõltub kliinilisest pildist ja ravimi talutavusest. Raviarst peab ravimi annuse määrama iga patsiendi puhul individuaalselt. Selle juures on abiks alljärgnevad annustamisjuhised.

#### Täiskasvanud ja eakad

*Soovitav algannus* on 30 mg (3 kapslit) üks kord ööpäevas 2...4 nädala jooksul. Pärast algannuse manustamist sel ajavahemikul peaks koldelised piirkonnad nahal andma märgatavat ravivastust ja/või peaksid ilmnema kõrvaltoimed.

Säilitusannus peab olema kohandatud ravi efektiivsuse ja taluvuse järgi. Üldjuhul tagab ööpäevane annus 30 mg atsitreiini veel 6...8 nädala jooksul optimaalse ravitulemuse psoriaasi korral. Pärast ravi algfaasi võib mõnel juhul vajalikuks osutada annuse suurendamine kuni maksimaalselt 75 mg-ni päevas.

Ravi võib katkestada psoriaasiga patsientidel, kelle kolded on piisavalt taandunud. Tagasilanguste puhul tuleb järgida eelpool kirledatud annustamist.

Sarvestumishäirete korral peab säilitusannus olema võimalikult väike. Võimalusel alla 20 mg päevas ja see ei tohi mingil juhul ületada 50 mg päevas.

### ***Lapsed***

Pikaajalise ravi võimalikke raskeid kõrvaltoimeid silmas pidades tuleb hoolikalt kaaluda ravist saadavat kasu ja sellega seotud ohte. Atsitretiin tuleks valida ainult juhul kui alternatiivsed ravimeetodid ei ole andnud adekvaatseid tulemusi.

Annus valitakse vastavalt kehakaalule. Soovitatav algannus on 0,5 mg atsitretiini kg kehakaalu kohta ööpäevas. Mõningatel juhtudel võib vajalikuks osutuda suuremate, kuni 1 mg/kg ööpäevas annuste kasutamine piiratud aja jooksul. Ületada ei tohi maksimaalset annust 35 mg atsitretiini päevas. Säilitusannus peab olema võimalikult väike arvestades võimalike pika-ajaliste kõrvaltoimetega.

Üldjuhul ei tohi ületada atsitretiini annust 0,2 mg/kg päevas (kaaluda ravimi manustamist ülepäeviti).

### ***Kombinatsioonravi***

Kui atsitretiini kasutatakse kombinatsioonis teiste ravimeetoditega, võib vastavalt patsiendi individuaalsele ravivastusele võimalikuks osutuda atsitretiini annuse vähendamine.

Standardne paikne ravi võib üldjuhul järkuda, hoolimata atsitretiinist.

Raviarstiga peab arutama täiendavate lokaalsete ravimeetodite kasutamist Neotigason-ravi ajal, sh lihtsad nahahooldusmeetodid.

### **Manustamistee**

Suukaudne.

Kõvakapslid tuleb sisse võtta tervelt soovitatavalt söögi ajal, eelistatult koos piimaga.

Tähtis on kinni pidada arsti poolt määratud Neotigason'i annusest.

## **4.3 Vastunäidustused**

**Neotigason'is sisalduv toimeaine atsitretiin on tugevalt teratogeenne ning rasedad ei tohi seda kasutada. Sama kehtib ka viljakas eas naiste puhul, kui 4 nädalat enne ravi ning 2 aasta pärast ravi ei kasutata tõhusaid rasestumisvastaseid vahendeid, vt lõik 4.6.**

Rinnaga toitmine.

Ülitundlikkus toimeaine või Neotigason'i mõne abiaine või teiste retinoidide suhtes.

Raske maksafunktsiooni häire.

Raske neerufunktsiooni häire.

Krooniline hüperlipideemia.

Kuna nii Neotigason kui tetratsükliinid võivad põhjustada koljusisese rõhu tõusu, ei tohi neid koos manustada.

Metoreksaadi ja etretinaadi kooskasutamisel on esinenud suurenenud risk hepatiidile. Sellest tulenevalt on ka metotreksaadi ja atsitretiini kombinatsioon vastunäidustatud (vt lõik 4.5.)

Atsitretiini samaagne kasutamine A-vitamiiniga või teiste retinoididega on vastunäidustatud tulenevalt A-vitamiini hüpervitamiinooosi ohust (vt lõik 4.5).

## **4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

Arst peab andma nii mees- kui naissoost patsiendile kogu informatsioon teratogeensuse riski ja väga rangete kontratseptsiooni meetodite kohta.

Kliiniline kogemus on näidanud, et atsitreiini ja alkoholi koosmanustamisel võib moodustuda etretinaat. Etretinaat on väga teratogeenne ja pikema poolväärtusajaga ühend (ligikaudu 120 päeva) kui atsitreiin. Rasestumisealised naised ei tohi ravi ajal atsitreiiniga ja kuni 2 kuud pärast ravikuuri lõppu alkoholi tarbida (jookidena, toidus või ravimites). 2 aastat pärast ravikuuri lõppu atsitreiiniga tuleb kasutada kontratseptsiooni ja teha rasedusteste (vt lõik 4.6 ja 5.2).

Atsitreiiniga ravitud patsientidel on keelatud olla veredoonoriteks ravi ajal ja kuni 2 aastat pärast ravi lõppu atsitreiiniga, kuna rasestumisealised naised ei tohi saada vereülekandeks verd atsitreiiniga ravitud patsientidelt.

Loote väärarengute tekke riski tõttu ei tohi patsiendid seda ravimit anda kellelegi teisele edasi kasutamiseks. Kasutamata jäänud või aegunud ravimid tuleb tagastada apteeki hävitamiseks.

Enne ravi alustamist atsitreiiniga tuleb kontrollida maksafunktsiooni, seejärel iga 1...2 nädala järel 2 esimese ravikuu jooksul ning seejärel kogu ravi vältel iga 3 kuu järel. Kui täheldatakse normist kõrvalekaldeid, tuleb kontrollida igal nädalal. Kui maksafunktsioon ei normaliseeru või halveneb edasi, tuleb atsitreiinravi lõpetada. Sellistel juhtudel on soovitatav jätkata maksafunktsiooni jälgimist veel vähemalt 3 kuu jooksul (vt lõik 4.8).

Seerumi kolesterooli ja triglütseriidide sisaldust (tühja kõhuga) tuleb määrata enne ravi algust, 1 kuu pärast ravi alustamist ja seejärel kogu ravi vältel iga 3 kuu järel.

Atsitreiinravi ajal on täheldatud öise nägemise häireid. Patsiente tuleb teavitada sellest võimalikust probleemist ja hoiatada, et nad oleks eriti ettevaatlikud autojuhtimisel või liikuvate mehhanismidega töötamisel öisel ajal. Nägemishäireid peab hoolikalt jälgima (vt lõik 4.8).

On olnud teateid healoomulisest intrakraniaalse rõhu tõusust. Patsiendid, kellel on tugev peavalu, iiveldus, oksendamine ja nägemishäired, peavad atsitreiinravi koheselt lõpetama ja nad tuleb suunata neuroloogilisele ülevaatusele ning järelvalvele (vt lõik 4.8).

Täiskasvanutele, eriti eakatele, kes saavad pikaajalist atsitreiinravi, tuleb perioodiliselt teostada kontrole avastamiseks võimalikke kõrvalekaldeid ossifikatsioonis (vt lõik 4.8). Röntgenülevõtted lülisambast ja pikkadest luudest, kaasa arvatud randmetest ja pahkludest, tuleb teha ravi alguses ja aastaste intervallide järel. Võimalikele luumuutustele viitavaid sümptomeid (vähenenud liikuvus, luuvalu) tuleb hoolikalt uurida. Kui sellised häired tekivad, tuleb koos patsientidega, lähtuvalt hoolikast kasu/riski suhte analüüsist, arutada ravi katkestamise võimalust.

Pärast pika-ajalist ravi etretinaadiga on saadud üksikuid teateid luumuutuste kohta lastel, sh enneaegne epifüüsi sulgus, lülisamba hüperostoos ja ekstraosseoosne kaltsifitseerumine; seega võib sarnaseid toimeid oodata ka atsitreiiniga. Seetõttu tuleb lastel hoolikalt jälgida kasvuparameetreid ja luude arengut. Pikaajalise ravi võimalikke raskeid kõrvaltoimeid silmas pidades tuleb hoolikalt kaaluda ravist saadavat kasu ja sellega kaasnevaid riske.

Tuleb rõhutada, et praeguseks ajaks ei ole teada kõik eluaegse atsitreiinraviga kaasuda võivad tagajärjed.

Ultraviolet valguse toime võimendub retinoidravi foonil, mistõttu patsiendid peavad hoiduma liigsest päikese käes viibimisest ning vältima valguslampide kasutamist ilma kontrollita. Vajadusel tuleb kasutada kõrge faktoriga päikesekaitse kreeme, vähemalt faktor 15.

Ravi retinoidide suurte annustega võib põhjustada meeleolu muutusi, sh ärrituvust, agressiivsust ja depressiooni.

*Kõrge riskiga patsiendid:*

Diabeedi, alkoholismi, rasvtõve, kardiovaskulaarsete riskifaktorite või lipiidide ainevahetushäiretega atsitretiinravi saavatel patsientidel tuleb sagedamini kontrollida seerumi lipiidide sisaldust ja/või veresuhkru sisaldust ja muid kardiovaskulaarseid riskiindikaatoreid, nt vererõhku.

Diabeetikutel võivad retinoidid glükoositaluvust kas tugevdada või halvendada. Seetõttu tuleb veresuhkru sisaldust ravi algfaasis jälgida sagedamini kui tavaliselt.

Kõikidel kõrge riskiga patsientidel, kellel kardiovaskulaarse riski indikaatorite näidud ei normaliseeru või halvenevad, tuleb kaaluda annuse vähendamist või atsitretiinravi ärajätmist.

**Ülemaailmselt on turuletulekujärgselt väga harvadel juhtudel teatatud kapillaaride läbilaskvuse sündroomist/ retinoidhappe sündroomist.**

**Ülemaailmselt on turuletuleku järgselt väga harvadel juhtudel teatatud eksfoliatiivsest dermatiidist.**

*Glükoosi sisaldus:*

Sisaldab glükoosi. Glükoosi-galaktoosi imendumishäirega patsiendi ei tohi seda ravimit võtta.

#### **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja teised koostoimed**

Atsitretiini samaaegne manustamine koos metotreksaadi, tetratsükliinide või A-vitamiini või teiste retinoolidega on vastunäidustatud, vt lõik 4.3.

Väikses annuses ainult progestageeni sisaldavad ravimid (minipillid) võivad osutada ebapiisavaks kontratseptsiooni meetodiks atsitretiinravi ajal, vt lõik 4.6.

Koostoimeid östrogeeni/progestogeeni sisaldavate kombineeritud suukaudsete kontratseptiividega ei ole täheldatud.

Uuringus tervete vabatahtlikega tekitas atsitretiini ühekordse annuse manustamine koos alkoholiga etretinaadi moodustumise, mis on väga teratogeenne ühend. Selle metabolismi mehhanism ei ole päris selge, seega ei ole teada, kas ka teised koostoimed on võimalikud. Sellega peab arvestama rasedumisealiste naiste ravimisel (vt lõik 4.4 ja 5.2).

Kui atsitretiini manustatakse koos fenütoiniga, peab meeles pidama, et atsitretiin vähendab osaliselt fenütoini seondumist plasmavalkudega. Selle toime kliiniline tähtsus ei ole veel teada.

Atsitretiini ja teiste ainete vahelisi (nt digoksiin, tsimetidiin) koostoimeid ei ole senini täheldatud.

Uuringud atsitretiini toimest kumariini-tüüpi antikoagulantide (varfariin) valkudega siduvuse võimele koostoimeid ei näidanud.

#### **4.6 Rasedus ja imetamine**

*Viljakas eas naised/kontratseptsioon naistele ja meestele*

Atsitretiin on väga suure teratogeensusega ühend. Ravimi kasutamine on keelatud naistel, kes võivad raseduda ravi ajal või 2 aasta jooksul pärast ravi lõppu. Kui atsitretiini kasutatakse enne rasedumist või raseduse ajal, on väärenguga lapse sünn väga suure tõenäosusega, hoolimata ravi pikkusest või annuse suuruselt.

Atsitretiin on igale fertiilses eas naisele vastunäidustatud, v.a juhul, kui on täidetud rasedumise vältimise programmi kõik tingimused:

- 1) Patsiendil on raske keratinisatsiooni häire, mis ei allu standardsele ravile.
- 2) Naine saab aru vajadusest järgida arsti juhiseid.
- 3) Naine saab aru ja aktsepteerib vajadust efektiivse katkematu kontratseptsiooni järele.

- 4) On absoluutselt hädavajalik, et viljastumisealine naine, kes saab atsitreiinravi, kasutaks efektiivset kontratseptsiooni (eelistatult peaks kasutatama kahte meetodit) ilma katkestuseta 4 nädalat enne, ravi ajal ja 2 aastat pärast ravi lõppu. Patsienti tuleb nõustada võtma koheselt arstiga ühendust, kui ta kahtlustab endal rasedust.
- 5) Raviga ei soovitata alustada enne kui järgmise normaalse menstruaaltsükli 2. või 3. päeval.
- 6) Enne ravi alustamist – kuni 3 päeva enne esimese annuse manustamist - peab olema saadud tõestus, et rasedustest (minimaalse tundlikkusega 25 mIU/ml) on negatiivne. Ravi ajal tuleb rasedustesti korrata iga 28 päeva järel. Vajalik on negatiivne rasedustest, mis ei oleks tehtud varem kui 3 päeva enne visiiti, mil kirjutatakse ravim välja. Pärast ravi lõppu tuleb veel 2 aasta jooksul pärast viimast annust iga 1...3 kuu järel teha rasedusteste.
- 7) Enne kui atsitreiinraviga alustatakse, peab arst andma viljastumisealisele naisele kasutatavatest ettevaatusabinõudest täpse ülevaate, väga tõsise loote väärarengute tekke riski kohta ja võimalike tagajärgede kohta, kui ta siiski ravi ajal või 2 aasta jooksul pärast ravi lõppu rasestub.
- 8) Samasugust efektiivset ja katkematut kontratseptsiooni tuleb rakendada iga järgneva ravikuuri ajal, vaatamata sellele, kui pikk on olnud vahepealne periood, ning jätkata seda 2 aastat pärast ravi lõppu.
- 9) Kui patsient peaks hoolimata kasutatud ettevaatusabinõudest rasestuma, on suur risk tõsiste loote väärarengute tekkeks (sh näokolju defektid, südame ja veresoonte või KNS väärarengud, skeleti ja harkelundi defektid) ning suurenenud iseeneslike abortite teke. Risk on eriti suur atsitreiinravi ajal ning 2 kuud pärast ravi lõppu. Kuni 2 aastat pärast atsitreiinravi lõppu risk väheneb (eriti naistel, kes ei ole alkoholi tarbinud), kuid seda ei saa täielikult välistada etretinaadi võimaliku moodustumise tõttu.
- 10) Naine peab hoiduma alkoholi tarbimisest nii ravi ajal kui 2 kuud pärast ravi lõppu (vt lõik 4.4 ja 4.5).

Kõige esmasem kontratseptsiooni meetod on kombineeritud hormonaalsed ravimid või emakasisene vahend ja soovitavalt lisada ka kondoomi või diafragma (pessaari) kasutamine. Väikses annuses ainult progestageeni sisaldavaid ravimeid (minipillid) ei ole soovitatav kasutada, sest nende kontratseptiivne toime võib olla ebapiisav.

Teadaolevate andmete põhjal võib arvata, et naiseni spermaga jõudva ravimi kogus mehelt, keda ravitakse atsitreiiniga, ei ole sedavõrd suur, et võiks tekkida teratogeensuse oht.

#### *Rasedus*

Atsitreiin on rasedatele vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

#### *Imetamine*

Atsitreiini ei tohi määrata imetavatele naistele (vt lõik 4.3).

### **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

Ravi ajal Neotigason'iga on kirjeldatud öise nägemise halvenemist (vt lõik 4.8), mistõttu tuleb patsiente teavitada sellest võimalikust probleemist ja juhendada neid olema eriti ettevaatlikud autojuhtimisel või liikuvate mehhanismidega töötamisel öisel ajal.

### **4.8 Kõrvaltoimed**

Kõrvaltoimeid täheldatakse enamikel atsitreiini saavatel patsientidel. Tavaliselt need annuse vähendamisel või ravimi ärajätmisel siiski kaovad. Ravi alguses võib täheldada mõnikord psoriaasinähtude süvenemist.

Kõige sagedasemad täheldatud kõrvaltoimed on A-hüpervitaminoosi sümptomid, nt huulte kuivus, mida saab leevendada rasv-võiete määrimisega.

Atsitretiini kliinilistes või turuletulekujärgsetes uuringutes teatatud kõrvaltoimed on loetletud allpool, vastavalt organ-süsteemiklassile ja esinemissagedusele. Esinemissagedused on defineeritud järgnevalt:

Väga sage (≥1/10)  
 Sage (≥1/100 kuni <1/10)  
 Aeg-ajalt (≥1/1000 kuni <1/100)  
 Harv (≥1/10000 kuni <1/1000)  
 Väga harv (<1/10000)  
 Teadmata (ei saa olemasolevate andmete põhjal hinnata).

<b>Infektsioonid ja infestatsioonid</b> Sagedus teadmata	<i>Candida albicans</i> 'i põhjustatud vulvovaginiit
<b>Immuunsüsteemi häired</b> Sagedus teadmata	Type I ülitundlikkus
<b>Närvisüsteemi kahjustused</b> Sage	Peavalu
Aeg-ajalt	Pearinglus
Harv	Perifeerne neuropaatia
Väga harv	Healoomuline koljusisese rõhu tõus (vt lõik 4.4)
<b>Silma kahjustused</b> Väga sage	Limaskestade kuivus ja põletik (nt konjunktiviit, kseroftalmia), mis võib põhjustada talumatust kontaktläätsede suhtes.
Aeg-ajalt	Ähmane nägemine
Väga harv	Öise nägemise halvenemine (vt lõik 4.4, 4.7), haavandiline keratiit.
<b>Kõrva ja labürindi kahjustused</b> Sagedus teadmata	Kuulmishäired, tinnitus
<b>Vaskulaarsed häired</b> Sagedus teadmata	Kuumahood, <b>kapillaaride läbilaskvuse sündroom/retinoidhappe sündroom</b>
<b>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</b> Väga sage	Limaskestade kuivus ja põletik (nt ninaverejooks ja riniit)
<b>Seedetrakti kahjustused</b> Väga sage	Suukuivus, janu
Sage	Stomatiit, seedetrakti häired (nt kõhuvalu, kõhulahtisus, iiveldus, oksendamine)
Aeg-ajalt	Igemepõletik
Sagedus teadmata	Maitsetundlikkuse häired, rektaalne verejooks
<b>Maksa ja sapiteede häired</b> Aeg-ajalt	Hepatiit
Väga harv	Kollatõbi
<b>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</b> Väga sage	Keiliit, pruuritus, alopeetsia, nahakoormine (üle kogu keha, eriti peopesadel ja jalataldadel)

Sage	Habras nahk, kleepuv nahk, dermatiit, muutused juuste tekstuuris, küünte rabedus, paronühhia, erüteem
Aeg-ajalt	Ragaadid, bulloosne dermatiit, valgustundlikkus
Sagedus teadmata	Püogeenne granuloom, ripsmete kadu, angioödeem, urtikaaria, <b>naha õhenemine, eksfoliatiivne dermatiit</b>
<b>Lihaskoe häired</b>	
Sage	Artralgia, müalgia
Väga harv	Luuvalu, eksostoos (pika-ajalisel süsteemsel ravil retinoididega täheldati, et säilitusravi tulemuseks võib olla lülisamba olemasoleva hüperostoosi progresseerumine, uute hüperostootiliste kahjustuste ja ekstraskeltaalse kaltsifikatsiooni ilmumine) (vt lõik 4.4)
<b>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</b>	
Sage	Perifeerne turse
<b>Uuringud</b>	
Väga sage	Häired maksafunktsiooni uuringutes (transaminaaside ja alkaalse fosfataasi aktiivsuse mõõdukas ja harilikult mõõduv tõus) (vt lõik 4.4)
	Lipiidide sisalduse suurenemine (suurtes annustes atsitreiini ravi ajal on ilmnenud seerumi triglütseriidide ja seerumi kolesterooli taseme mõõduvat suurenemist, eriti suure riskitasemega patsientide ja pika-ajalise ravi puhul (vt lõik 4.4). selliste seisundite püsimisel ei saa välistada kaasnevat aterogeneesi riski)

#### *Lapsed*

Lastel on pärast pika-ajalist ravi etretinaadiga harva teatatud luumuutustest, sh sünnieelsest epifüüsi sulgusest, lülisamba hüperostoosist ja ekstraossaalset kaltsifikatsioonist. Neid toimeid võib eeldada ka atsitreiini puhul. Laste kasvuparameetreid ja luude arengut tuleb hoolikalt jälgida (vt lõik 4.4).

#### *Diabeetikud*

Retinoidid võivad glükoositaluvust kas tugevdada või halvendada (vt lõik 4.4).

#### Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest [www.ravimiamet.ee](http://www.ravimiamet.ee) kaudu.

#### **4.9 Üleannustamine**

Ägeda üleannustamise korral tuleb atsitreiin koheselt ära jätta. Üleannustamise sümptomid on sarnased ägedale hüpervitamiinosis A-le, nt peavalu, vertiigo, iiveldus või oksendamine, uimasus, ärrituvus ja pruuritus. Ravi on sümptomaatiline.

Spetsiifiline ravi ei ole vajalik, sest ravimil on madal äge toksilisus.

## **5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED**

## 5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline grupp: Psoriaasivastased ained süsteemseks kasutamiseks, ATC-kood: D05BB02

Atsitretiin on retinoidhappe sünteetiline aromaadne analoog. Atsitretiini taluvuse prekliinilistes uuringutes ei täheldatud asjakohaseid mutageenseid ja kartsinogeenseid toimeid, samuti puudus otsene maksatoksilisus. Atsitretiin leiti loomadel olevat väga kõrge teratogeense potentsiaaliga. Kliinilistes uuringutes on leidnud kinnitust, et psoriaasi ja keratinisatsiooni häirete korral tagab atsitretiin epidermise rakkude proliferatsiooni, differentseerumise ja keratiniseerumise normaaliseerumise, kusjuures kõrvaltoimed on üldiselt talutavad. Atsitretiini toime on puhtal kujul sümptomaatiline; toimemehhanism on suuremalt jaolt veel teadmata.

## 5.2 Farmakokineetilised omadused

### *Imendumine*

Atsitretiini maksimaalne kontsentratsioon plasmas saabub keskmiselt 1...4 tundi pärast kapsli manustamist. Suukaudselt manustatud atsitretiini biosaadavus on parim siis, kui seda võetakse koos toiduga. Ühekordse annuse biosaadavus on ligikaudu 60 %, kuid see võib patsientide vahel oluliselt varieeruda (vahemikus 36...95%).

### *Jaotumine*

Atsitretiin on väga lipofiilne ja tungib hästi organismi kudedesse. Atsitretiini seonduvus plasmavalkudega on 99%. Loomkatsetes läbis atsitretiin platsentaarbarjääri kogustes, mis olid piisavalt suured loote väärentengute põhjustamiseks. Lipofiilsete omaduste tõttu võib eeldada, et atsitretiin eritub märkimisväärtes kogustes rinnapiima.

### *Metabolism*

Atsitretiin metaboliseeritakse kõrvalahela glükuroniseerimise ja lõhustamise abil isomerisatsiooni teel tema 13-*cis* isomeeriks (*cis*-atsitretiin).

### *Eliminatsioon*

Korduv-annuse uuring 21...70-aastaste patsientidega näitas atsitretiini poolväärtusajaks ligikaudu 50 tundi ja tema peamisele metaboliidile plasmas, *tsis*-atsitretiinile, 60 tundi, see ühend on ka teratogeenne. Atsitretiini ja *tsis*-atsitretiini pikima poolväärtusaja järgi, mis nendel patsientidel on täheldatud (vastavalt 96 tundi ja 123 tundi) ja arvestades lineaarset kineetikat, võib eeldada, et enam kui 99 % ravimist elimineerub 36 päeva jooksul pärast pika-ajalise ravi lõpetamist. Täpsemalt - atsitretiini ja *tsis*-atsitretiini plasmakontsentratsioonid langevad alla määramise tundlikkuse piiri (< 6 ng/ml) 36 päeva jooksul pärast ravi lõpetamist. Atsitretiin eritub täielikult metaboliitidena, enamvähem võrdsetes osades neerude ja sapi kaudu.

### *Märkus*

Uuringus tervete vabatahtlikega tekitas atsitretiini ühekordse annuse manustamine koos alkoholiga etretinaadi moodustumise. Seda täheldati ka *in vitro*. Viimase aja uuringutes täheldati etretinaadi moodustumist ka teatud patsientidel, keda raviti atsitretiiniga. Kuni selle fenomeni olemust ei ole lõplikult selgitatud, tuleb arvestada etretinaadi farmakokineetiliste omadustega. Kuna etretinaadi eliminatsiooni poolväärtusaeg on ligikaudu 120 päeva, tulebki seetõttu kontratseptsioon tagada kuni 2 aasta jooksul pärast atsitretiinravi lõpetamist.

## 5.3 Prekliinilised ohutusandmed

### Äge toksilisus

Rotid ja hiired talusid ühekordseid suukaudseid annuseid väga hästi. LD<sub>50</sub> oli mõlemal liigil üle 8 g/kg.

### Subakuutne toksilisus

Koertel, kes said 6 nädala jooksul ravi annustega 10...100 mg/kg/päevas, mida suurendati nädalaste intervallide järel, oli ravim hästi talutav.



13-*cis* metaboliidi manustamine annuses kuni 100 mg/kg/päevas 3 nädala jooksul põhjustas vaid vähest või mõõdukat annusest sõltuvat kolesterooli, HDL- ja LDL-kolesterooli sisalduse suurenemist.

Rottidel ei põhjustanud atsitreiin annuses 5 mg/kg/päevas 4 nädala jooksul kõrvaltoimete teket. Annused 10 või 20 mg/kg/päevas põhjustasid A-hüpervitamiinooosi nähtusi nagu alkaalse fosfataasi ja plasma triglütseriidide taseme tõus, luuaine vähenemine ja luumurrud. Annused 40 ja 80 mg/kg/päevas olid halvasti talutavad. Kõigil loomadel tekkisid rasked A-hüpervitamiinooosi nähud, mis olid aga pöörduvad pärast ravi lõpetamist.

#### Krooniline toksilisus

Rottidel, kes said ravi suukaudsete annustega 0,5 või 1 mg/kg/päevas 26 nädala jooksul, ei ilmnud toksilisi toimeid. Ööpäevased annused 3 mg/kg leiti põhjustavat kaalulangust, kolesterooli, triglütseriidide, alkaalse fosfataasi, HDL- ja LDL-kolesterooli taseme tõusu ja eelsoodumust luustumishäirete tekkeks. Koerad talusid üldjuhul väga hästi ööpäevaseid annuseid 5 ja 15 mg/kg 52 nädala jooksul. Histoloogiliselt leiti epidermise ja rasunäärmete kergelt hüperplaasiat. Ööpäevased annused 30 ja 50 mg/kg põhjustasid samuti epidermise, rasu- ja higinäärmete hüperplaasiat, eriti välimises kuulmekäigus, ning ka leukotsütoosi ja üldseisundi muutusi. Spermiogeneesi pärssimist täheldati suurima annuse puhul. Need kõrvaltoimed olid enam väljendunud isastel kui emastel loomadel. Need toimed olid pöörduvad pärast ravi lõpetamist.

#### Mutageensus ja kantserogeensus

*In vitro* ja *in vivo* mutageensusetestid on näidanud, et atsitreiin ja tema 13-*cis* metaboliit ei põhjusta kromosomaalseid häireid. Rottidel, keda raviti maksimaalse annusega 3 mg/kg/päevas 2 aasta jooksul, ei leitud kantserogeense toime tunnuseid. Vastupidi: hulgituumorite ja rinnanäärme kasvajate esinemissagedus oli emasloomadel väiksem suurima annuse grupis kontrollgrupiga võrreldes.

#### Embrüotoksilisus ja teratogeensus

Rottidel, kes said raviks 7,5 mg/kg atsitreiini 7.-16. gestatsioonipäevani, ei leitud toimeid embrüole või lootele. Vähest teratogeenset toimet skeletisüsteemile täheldati pärast ööpäevase annuse 15 mg/kg kasutamist; annusel 30 mg/kg/päevas oli tugev teratogeenne toime, mis avaldus suulaelõhede ning *humeruse*, *ulna* ja *radiuse* väärarengute kujul.

Hiirtel ilmnis teratogeenne toime ööpäevaste annuste 3 ja 10 mg/kg puhul, mis haaras skeletisüsteemi (kolju, kõvasuulagi, pikad luud) ja erinevaid elundeid (aju, neerud, silmad).

Ööpäevase annuse 0,6 mg/kg manustamine küülikutele põhjustas ajuväärarengute ja suulaelõhede esinemissageduse vähest suurenemist. 2 mg/kg/päevas oli embrüotoksiline. Perinataalne suremus suurenes enam kui 80%-ni, mis oli seotud igemete ja jäsemete mitmesuguste väärarengute ning luustumishäiretega.

#### Tsütogeneetilised uuringud

Inimestega seni teostatud uuringud ei ole näidanud spermiogeneesi häirete teket Neotigason'i terapeutiliste annuste kasutamisel.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

Glükoos

Naatriumaskorbaat

Želatiin

Mikrokristalliline tselluloos

Must raudoksiid (E172)

Kollane raudoksiid (E172)

Punane raudoksiid (E172)

Titaandioksiid E171

## **6.2 Sobimatus**

Seni ei ole sobimatust teiste ainetega ilmnenud.

## **6.3 Kõlblikusaeg**

3 aastat.

## **6.4 Säilitamise eritingimused**

Hoida temperatuuril kuni 25°C.

Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

## **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

10 mg kõvakapslid, 30 tk pakendis.

## **6.6 Kasutamise- ja käsitsemisjuhend**

Erinõuded puuduvad.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

Actavis Group PTC ehf.,  
Reykjavíkurvegi 76-78,  
IS-220 Hafnarfjörður,  
Island

## **8 MÜÜGILOA NUMBER**

083694

## **9 ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

25.02.2000/21.04.2010

## **10. TEKSTI KAASAJASTAMISE KUUPÄEV**

Ravimiametis kinnitatud juunis 2014