

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Isoderm, 10 mg, kapsułki, miękkie

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 kapsułka, miękka zawiera 10 mg izotretynoiny (*Isotretinoinum*).

Substancje pomocnicze: olej sojowy oczyszczony, olej sojowy częściowo uwodorniony, sorbitol.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułki, miękkie

Owalne, nieprzezroczyste kapsułki o barwie jasnofioletowej.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1. Wskazania do stosowania

Ciężkie postaci trądziku (jak trądzik guzkowy lub skupiony, lub trądzik z ryzykiem powstawania trwałych blizn), odporne na odpowiednio przeprowadzone standardowe leczenie działającymi ogólnie lekami przeciwbakteryjnymi i lekami stosowanymi miejscowo.

4.2. Dawkowanie i sposób podawania

Izotretynoinę może przepisywać jedynie lekarz dermatolog mający doświadczenie w stosowaniu działających ogólnie retinoidów w przebiegu ciężkich postaci trądziku i pełną wiedzę o ryzyku związanym ze stosowaniem izotretynoiny oraz wymogach dotyczących monitorowania pacjenta podczas stosowania leku.

Kapsułki należy przyjmować z pokarmem, raz lub dwa razy na dobę.

Dorośli, w tym młodzież i osoby w podeszłym wieku:

Leczenie izotretynołą należy rozpoczynać od dawki 0,5 mg/kg masy ciała (mc.) na dobę. Odpowiedź na leczenie izotretynołą oraz niektóre działania niepożądane zależą od dawki i różnią się u poszczególnych pacjentów. Z tego względu podczas terapii konieczne jest indywidualne dostosowanie dawki leku. Dla większości pacjentów odpowiednia dawka wynosi od 0,5 mg/kg mc. do 1 mg/kg mc. na dobę.

Długotrwała remisja oraz odsetek nawrotów choroby zależą bardziej od całkowitej podanej dawki niż od czasu leczenia lub dawki dobowej. Wykazano, że przekroczenie dawki skumulowanej leku 120 mg/kg mc. – 150 mg/kg mc. nie przynosi istotnych dodatkowych korzyści. Czas trwania leczenia zależy od indywidualnej dawki dobowej. Zwykle leczenie przez 16 do 24 tygodni jest wystarczające do uzyskania remisji.

U większości pacjentów objawy trądziku ustępują całkowicie po jednym cyklu leczenia. W razie wyraźnego nawrotu choroby można rozważyć powtórzenie cyklu leczenia izotretynołą z zastosowaniem takiej samej dawki dobowej oraz skumulowanej leku. Ze względu na to, że dalsze ustępowanie objawów trądziku może wystąpić w czasie do 8 tygodni po zakończeniu leczenia, nie należy brać pod uwagę ponownego cyklu leczenia przed upływem tego czasu.

Stosowanie u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek

U pacjentów z ciężką niewydolnością nerek leczenie należy rozpoczynać od mniejszej dawki (np. 10 mg na dobę). Dawkę należy następnie zwiększać do 1 mg/kg mc. na dobę lub do maksymalnej dawki tolerowanej przez pacjenta (patrz punkt 4.4).

Stosowanie u dzieci

Izotretynoina nie jest wskazana w leczeniu trądziku przed okresem dojrzewania i nie zaleca się jej stosowania u dzieci w wieku poniżej 12 lat.

Stosowanie u pacjentów nietolerujących leku

U pacjentów z ciężką nietolerancją zalecanej dawki leku można kontynuować leczenie mniejszą dawką leku, co wiąże się z wydłużeniem czasu leczenia oraz większym ryzykiem nawrotu choroby. Aby uzyskać możliwie największą skuteczność leczenia, należy kontynuować leczenie największą dawką tolerowaną przez pacjenta.

4.3. Przeciwwskazania

Izotretynoina jest przeciwwskazana u kobiet w ciąży i karmiących piersią (patrz punkt 4.6).

Izotretynoina jest przeciwwskazana u kobiet w wieku rozrodczym, o ile nie są spełnione wszystkie warunki Programu Zapobiegania Ciąży (patrz punkt 4.4).

Izotretynoina jest również przeciwwskazana u pacjentów:

- z niewydolnością wątroby,
- ze znacznie zwiększonymi stężeniami lipidów we krwi,
- z hiperwitaminozą A,
- z nadwrażliwością na izotretynoinę, olej sojowy (orzeszki ziemne lub soję) lub na którąkolwiek substancję pomocniczą,
- przyjmujących jednocześnie tetracykliny (patrz punkt 4.5).

4.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Program Zapobiegania Ciąży

Produkt Isoderm ma DZIAŁANIE TERATOGENNE.

Stosowanie izotretynoiny u kobiet w wieku rozrodczym jest przeciwwskazane, chyba że są spełnione wszystkie wymienione poniżej warunki Programu Zapobiegania Ciąży:

- U pacjentki występuje ciężka postać trądziku (trądzik guzkowy lub skupiony lub trądzik z ryzykiem powstawania trwałych blizn) oporna na odpowiednio przeprowadzone standardowe leczenie działającymi ogólnie lekami przeciwbakteryjnymi i lekami stosowanymi miejscowo (patrz punkt 4.1).
- Pacjentka jest świadoma ryzyka działania teratogennego leku.
- Pacjentka rozumie konieczność regularnego przeprowadzania kontroli lekarskiej co miesiąc.
- Pacjentka rozumie i akceptuje konieczność stosowania w sposób ciągły skutecznej antykoncepcji, zaczynając na 1 miesiąc przed rozpoczęciem leczenia, podczas całego okresu leczenia oraz przez 1 miesiąc po zakończeniu terapii. Pacjentka powinna stosować co najmniej jedną, a najlepiej dwie uzupełniające się metody antykoncepcji, w tym metodę mechaniczną.
- Nawet jeśli u pacjentki nie występują miesiączki, pacjentka musi przestrzegać wszystkich zaleceń dotyczących skutecznej antykoncepcji.
- Pacjentka jest zdolna do stosowania skutecznych metod antykoncepcji.

- Pacjentka została poinformowana o potencjalnych konsekwencjach zajścia w ciążę, jest ich świadoma i rozumie konieczność natychmiastowego zgłoszenia się do lekarza w razie podejrzenia, że zaszła w ciążę.

- Pacjentka rozumie i akceptuje konieczność przeprowadzenia testów ciążowych przed leczeniem, w trakcie terapii oraz po 5 tygodniach po jej zakończeniu.

- Pacjentka potwierdziła, że zna i rozumie zagrożenia wynikające z leczenia izotretynoiną i konieczność zachowania środków ostrożności związanych z leczeniem izotretynoiną.

Opisane wymagania dotyczą także kobiet, które aktualnie nie są aktywne seksualnie, z wyjątkiem przypadków, gdy lekarz przepisujący lek stwierdził, że w danym przypadku nie ma ryzyka zajścia w ciążę.

Lekarz przepisujący lek musi mieć pewność, że:

- Pacjentka przestrzega opisanych powyżej wymagań dotyczących zapobiegania ciąży i oświadczyła, że zrozumiała je wystarczająco.

- Pacjentka potwierdziła, że uznaje wymienione powyżej wymagania.

- Pacjentka stosowała co najmniej na 1 miesiąc przed rozpoczęciem leczenia przynajmniej jedną, a najlepiej dwie metody skutecznej antykoncepcji, w tym metodę mechaniczną, i będzie je nadal stosować podczas całego okresu leczenia izotretynoiną oraz co najmniej przez jeden miesiąc po zakończeniu leczenia.

- U pacjentki uzyskano negatywne wyniki testów ciążowych przeprowadzonych przed leczeniem, podczas leczenia oraz 5 tygodni po zakończeniu leczenia. Należy odnotować daty i wyniki testów ciążowych w dokumentacji.

Antykoncepcja

Pacjentka musi otrzymać szczegółowe informacje dotyczące metod zapobiegania ciąży, a jeżeli pacjentka nie stosuje skutecznej antykoncepcji, należy ją skierować do osoby, która udzieli odpowiedniej porady w zakresie antykoncepcji.

Jako niezbędne minimum, pacjentki, które mogą zająć w ciążę, muszą stosować co najmniej jedną skuteczną metodę antykoncepcji. Najlepiej jest jednak, kiedy pacjentka stosuje jednocześnie dwie uzupełniające się metody antykoncepcji, w tym metodę mechaniczną. Antykoncepcję należy stosować co najmniej przez jeden miesiąc po zakończeniu przyjmowania izotretynoiny, nawet jeśli pacjentka nie miesiączkuje.

Testy ciążowe

Zaleca się przeprowadzanie - pod nadzorem lekarza - testów ciążowych, z czułością co najmniej 25 mJ. m./ml, w pierwszych trzech dniach cyklu miesięczkowego, w sposób opisany poniżej.

Przed rozpoczęciem leczenia:

W celu wykluczenia prawdopodobieństwa ciąży przed rozpoczęciem stosowania środków antykoncepcyjnych, należy przeprowadzić wstępny test ciążowy pod nadzorem lekarza, a datę i wynik testu należy odnotować w dokumentacji. Termin wykonania testu ciążowego u pacjentek z nieregularnymi miesiączkami należy ustalić uwzględniając aktywność seksualną pacjentek i należy go przeprowadzić po upływie około trzech tygodni po ostatnim stosunku płciowym bez zabezpieczenia antykoncepcyjnego. Lekarz przepisujący lek powinien przeszkolić pacjentkę jak stosować środki antykoncepcyjne.

Podczas wizyty, w czasie której lekarz przepisze izotretynoinę, lub w ciągu 3 dni przed tą wizytą, należy także przeprowadzić test ciążowy pod nadzorem personelu medycznego, a jeśli pacjentka nie

stosowała skutecznej antykoncepcji co najmniej przez 1 miesiąc, termin wizyty u lekarza należy odpowiednio przesunąć. Test ten powinien dać pewność, że pacjentka nie jest w ciąży w czasie rozpoczynania leczenia izotretynoiną.

Wizyty kontrolne w czasie leczenia

Wizyty kontrolne należy przeprowadzać co 28 dni. O konieczności przeprowadzania co miesiąc testów ciążowych decyduje lekarz, biorąc pod uwagę aktywność seksualną pacjentki oraz wywiad dotyczący ostatnich cykli miesięczkowych (nieprawidłowe krwawienia miesięczne, brak cyklu miesięczkowego lub całkowity brak miesiączek).

O ile to będzie konieczne, dalsze testy ciążowe należy przeprowadzać w dniu wizyty albo w okresie do trzech dni przed wizytą u lekarza przepisującego lek.

Zakończenie terapii

Po pięciu tygodniach po zakończeniu leczenia izotretynoiną u pacjentek należy przeprowadzić ostatni test ciążowy, aby mieć pewność, że pacjentka nie jest w ciąży.

Ograniczenia dotyczące przepisywania i wydawania leku

Izotretynoinę dla kobiet w wieku rozrodczym należy wypisywać w ograniczonej ilości - wystarczającej na 30 dni leczenia, a kontynuowanie terapii wymaga ponownego wypisania recepty. Najlepiej jest, gdy wykonanie testu ciążowego, przepisanie i wydanie leku mają miejsce w tym samym dniu.

Zrealizowanie recepty powinno nastąpić nie później niż w ciągu 7 dni po przepisaniu izotretynoiny przez lekarza.

Mężczyźni

Dostępne dane wskazują na to, że narażenie kobiety na kontakt z izotretynoiną zawartą w nasieniu mężczyzny leczonego izotretynoiną jest zbyt małe, by izotretynoina powodowała uszkodzenie płodu. Należy zwrócić uwagę mężczyźnie, że nie wolno mu dzielić się produktem z żadną inną osobą, szczególnie z kobietami.

Inne środki ostrożności

Należy zwrócić uwagę pacjentów na to, że produktu nie wolno nigdy przekazywać innym osobom, a nieużyte kapsułki należy po zakończeniu leczenia zwrócić do apteki.

Podczas leczenia i w okresie jednego miesiąca po zakończeniu przyjmowania izotretynoiny pacjenci nie powinni być dawcami krwi ze względu na potencjalne ryzyko uszkodzenia płodu, w przypadku gdyby ich krew została przetoczona kobiecie w ciąży.

Materiały edukacyjne

Aby wesprzeć lekarzy, farmaceutów i pacjentów w zapobieganiu narażeniu płodów na izotretynoinę, podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu udostępni im materiały edukacyjne zawierające informacje zwiększające skuteczność ostrzeżeń o działaniu teratogennym izotretynoiny oraz wskazówki na temat stosowania antykoncepcji przed rozpoczęciem leczenia i konieczności przeprowadzania testów ciążowych.

Lekarz powinien udzielić wszystkim pacjentom, zarówno mężczyznom, jak i kobietom, pełnej informacji dotyczącej ryzyka działania teratogennego izotretynoiny oraz dokładnych wyjaśnień dotyczących metod zapobiegania ciąży, określonych w Programie Zapobiegania Ciąży.

Zaburzenia psychiczne

U pacjentów przyjmujących izotretynoinę opisywano depresję, zaostrzenie objawów depresyjnych, lęk, skłonność do agresji, zmiany nastroju, objawy psychotyczne oraz, rzadko, myśli samobójcze, próby samobójcze i samobójstwa (patrz punkt 4.8). Szczególną ostrożność należy zachować podczas stosowania izotretynoiny u pacjentów z depresją w wywiadzie. Wszyscy pacjenci powinni być

monitorowani pod kątem objawów depresji i w razie potrzeby kierowani na odpowiednie leczenie. Przerwanie leczenia izotretynoiną może nie być wystarczające do złagodzenia objawów, dlatego może być konieczna ocena psychiatry lub psychologa.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Na początku terapii niekiedy obserwuje się zaostrzenie objawów trądziku, jednak ustępuje ono wraz z kontynuacją leczenia, zwykle w ciągu 7 – 10 dni i przeważnie nie ma potrzeby zmiany dawkowania izotretynoiny.

Należy unikać ekspozycji na intensywne promieniowanie słoneczne lub promieniowanie ultrafioletowe. W razie konieczności, należy zastosować produkty zawierające filtry UV, co najmniej o wartości SPF 15.

U pacjentów przyjmujących izotretynoinę oraz w okresie do 5-6 miesięcy po zakończeniu terapii należy unikać agresywnej chemicznej dermabrazji oraz leczenia skóry laserem, ze względu na ryzyko powstawania blizn o nietypowym umiejscowieniu oraz, rzadziej, pozapalnych przebarwień lub odbarwień w leczonych miejscach skóry. Co najmniej do 6 miesięcy po zakończeniu leczenia izotretynoiną należy zaniechać depilacji z użyciem wosku, z uwagi na ryzyko zerwania naskórka.

Należy unikać jednoczesnego stosowania izotretynoiny z podawanymi miejscowo lekami keratolitycznymi lub produktami złuszczejącymi stosowanymi w leczeniu trądziku, ponieważ mogłoby wystąpić nadmierne podrażnienie skóry.

Zgłaszano przypadki ciężkich reakcji skórnych (np. rumień wielopostaciowy, zespół Stevensa-Johnsona i martwicę toksyczno-rozplywną naskórka) związanych ze stosowaniem izotretynoiny. Ze względu na to, że zdarzenia te mogą być trudne do odróżnienia od innych reakcji skórnych (patrz punkt 4.8), należy poinformować pacjentów o możliwych objawach przedmiotowych i podmiotowych oraz prowadzić szczegółową obserwację pacjentów w kierunku ciężkich reakcji skórnych. W przypadku podejrzenia ciężkiej reakcji skórnej, należy przerwać leczenie izotretynoiną.

Należy poradzić pacjentom, żeby od początku leczenia izotretynoiną stosowali do nawilżenia skóry maść lub krem oraz balsam do ust, ponieważ izotretynoina powoduje wysuszenie skóry i ust.

Zaburzenia oka

Suchość oczu, zmętnienie rogówki, pogorszenie widzenia w ciemnościach i zapalenie rogówki na ogół ustępuje po przerwaniu leczenia. Suchość oczu można łagodzić stosując maść nawilżającą do oczu albo produkt zastępujący łzy. Może wystąpić nietolerancja soczewek kontaktowych, co może oznaczać, że podczas leczenia pacjent będzie musiał nosić okulary.

Opisywano ponadto niedowidzenie o zmroku, które u niektórych pacjentów pojawiało się nagle (patrz punkt 4.7). Pacjentów z zaburzeniami widzenia należy skierować do okulisty. Może być konieczne przerwanie stosowania izotretynoiny.

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Opisywano występowanie bólów mięśni, bólów stawów oraz zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej w surowicy krwi u pacjentów przyjmujących izotretynoinę, szczególnie u osób wykonujących intensywny wysiłek fizyczny (patrz punkt 4.8).

Po kilkuletnim stosowaniu izotretynoiny w bardzo dużych dawkach w leczeniu zaburzeń rogowacenia obserwowano zmiany kostne, w tym przedwczesne zarastanie chrząstek nasadowych, przerost kości i zwapnienia w ścięgnach i więzadłach. W tej grupie pacjentów stosowano na ogół znacznie większe dawki, dłuższy czas leczenia i większe dawki skumulowane, w porównaniu do stosowanych w leczeniu trądziku.

Łagodne nadciśnienie wewnątrzczaszkowe

Opisano przypadki łagodnego nadciśnienia wewnątrzczaszkowego, przy czym część dotyczyła pacjentów przyjmujących jednocześnie tetracykliny (patrz punkt 4.3 oraz punkt 4.5). Objawy przedmiotowe i podmiotowe łagodnego nadciśnienia wewnątrzczaszkowego są następujące: ból głowy, nudności i wymioty, zaburzenia widzenia i obrzęk tarczy nerwu wzrokowego. Pacjenci, u których pojawia się łagodne nadciśnienie wewnątrzczaszkowe, muszą natychmiast zaprzestać leczenia izotretynołą.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Należy kontrolować aktywność enzymów wątrobowych przed leczeniem, po upływie 1 miesiąca po rozpoczęciu leczenia, a następnie co 3 miesiące, o ile nie będzie wskazań klinicznych do częstszego ich kontrolowania. Opisywano przemijające i odwracalne zwiększenie aktywności aminotransferaz. W wielu przypadkach wartości te mieściły się w zakresie prawidłowych wartości i podczas leczenia powracały do stanu początkowego. Gdyby jednak doszło do utrzymującego się i klinicznie istotnego zwiększenia aktywności aminotransferaz, należy rozważyć zmniejszenie dawki lub zaprzestanie leczenia izotretynołą.

Niewydolność nerek

Zaburzenia czynności nerek i niewydolność nerek nie mają wpływu na właściwości farmakokinetyczne izotretynoiny. Dlatego też lek można stosować u pacjentów z niewydolnością nerek. Zaleca się jednak rozpoczynanie leczenia od mniejszej dawki i stopniowe zwiększanie jej do maksymalnej dawki tolerowanej przez pacjenta (patrz punkt 4.2).

Metabolizm lipidów

Należy kontrolować stężenia lipidów w surowicy (na czczo) przed leczeniem, po upływie 1 miesiąca po rozpoczęciu leczenia, a następnie co 3 miesiące, o ile nie będzie wskazań klinicznych do częstszego ich kontrolowania. Zwiększone stężenia lipidów powracają na ogół do wartości prawidłowych po zmniejszeniu dawki lub zakończeniu terapii, może również wystąpić odpowiedź na zmianę diety.

Opisywano związek między stosowaniem izotretynoiny a zwiększeniem stężeń trójglicerydów w osoczu. Należy zaprzestać leczenia izotretynołą, jeżeli nie udaje się ustabilizować hipertrójglicerydemii do osiągnięcia odpowiedniego stężenia trójglicerydów w osoczu lub kiedy występują objawy zapalenia trzustki (patrz punkt 4.8). Stężenia trójglicerydów ponad 800 mg/dl lub 9 mmol/l mogą wystąpić w przebiegu ostrego zapalenia trzustki, które może prowadzić do zgonu.

Zaburzenia żołądkowo-jelitowe

Stosowanie izotretynoiny wiązało się z wystąpieniem zapalnych chorób jelit (w tym choroby Leśniowskiego-Crohna) u pacjentów bez zaburzeń jelitowych w wywiadzie. W razie wystąpienia ciężkiej biegunki (krwotocznej) należy natychmiast zaprzestać leczenia izotretynołą.

Reakcje alergiczne

Opisywano rzadkie przypadki reakcji anafilaktycznych, w niektórych przypadkach po uprzednim miejscowym stosowaniu retynoidów. Nieczęsto zgłaszano skórne reakcje alergiczne. Donoszono o ciężkich przypadkach alergicznego zapalenia naczyń, często z plamicą (siniaki i czerwone plamy) w obrębie kończyn oraz z innymi objawami niedotyczącymi skóry. W razie wystąpienia ciężkich reakcji alergicznych należy przerwać leczenie i starannie obserwować pacjenta.

Isoderm zawiera olej sojowy. Nie należy stosować produktu w przypadku uczulenia na orzeszki ziemne lub soję.

Barwnik czerwien koszenilowa A (E 124) może wywoływać reakcje alergiczne, w tym ataki astmy. Alergia występuje częściej u osób, które są uczulone na kwas acetylosalicylowy.

Pacjenci z grupy dużego ryzyka

U pacjentów z cukrzycą, otyłością, u alkoholików lub u pacjentów z zaburzeniami metabolizmu lipidów, leczonych izotretynoiną, może być konieczne częstsze kontrolowanie stężeń lipidów w surowicy i (lub) stężenia glukozy we krwi. Opisywano zwiększone stężenia glukozy we krwi na czczo oraz rozpoznano nowe przypadki cukrzycy w czasie leczenia izotretynoiną.

Isoderm zawiera sorbitol. Nie stosować u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją fruktozy. Jeżeli stwierdzono wcześniej nietolerancję niektórych cukrów, pacjent powinien skontaktować się z lekarzem przed przyjęciem leku.

4.5. Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Ze względu na ryzyko hiperwitaminozy A pacjentom nie wolno jednocześnie przyjmować leków zawierających witaminę A.

Opisywano przypadki łagodnego nadciśnienia wewnątrzczaszkowego (rzekomy guz mózgu) podczas jednoczesnego stosowania izotretynoiny i tetracyklin. Należy zatem unikać jednoczesnego stosowania izotretynoiny z tetracyklinami (patrz punkt 4.3 i punkt 4.4).

4.6. Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Stosowanie izotretynoiny w okresie ciąży jest **bezwzględnie** przeciwwskazane (patrz punkt 4.3). Jeżeli pomimo zachowania wymaganych, wymienionych środków ostrożności w czasie stosowania izotretynoiny lub w ciągu miesiąca po zaprzestaniu jej przyjmowania pacjentka zajdzie w ciążę, istnieje duże ryzyko wystąpienia bardzo ciężkich wad rozwojowych u płodu.

Do wad rozwojowych, które są związane z ekspozycją na izotretynoinę należą wady ośrodkowego układu nerwowego (wodogłowie, wady rozwojowe/zniekształcenia mózdzku, małogłowie), zniekształcenia twarzy, rozszczep podniebienia, wady ucha zewnętrznego (brak ucha zewnętrznego, małe zewnętrzne przewody słuchowe lub ich brak), wady oka (małocze), wady układu sercowo-naczyniowego (wady stożka i pnia tętniczego, takie jak tetralogia Fallota, przełożenie dużych naczyń, defekty przegrody), wady grasicy i przytarczyc. Ponadto, częściej występują poronienia samoistne.

Jeżeli podczas leczenia izotretynoiną kobieta zajdzie w ciążę, leczenie musi być przerwane. Pacjentkę należy skierować do lekarza specjalizującego się lub mającego doświadczenie w dziedzinie teratologii, w celu przeprowadzenia badań i uzyskania porady.

Karmienie piersią

Izotretynoina jest związkiem silnie lipofilnym, dlatego jest bardzo prawdopodobne, że przenika do mleka kobiecego.

Ze względu na ryzyko działań niepożądanych u matki i dziecka, stosowanie izotretynoiny w okresie karmienia piersią jest przeciwwskazane.

4.7. Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Podczas leczenia izotretynoiną w szeregu przypadków występowało osłabienie widzenia w nocy, a w rzadkich przypadkach utrzymywało się po zakończeniu leczenia (patrz punkt 4.4 i 4.8). Ponieważ wystąpiło ono u niektórych pacjentów nagle, należy zwracać uwagę pacjentów na możliwość wystąpienia tego zaburzenia i ostrzec, aby zachowali ostrożność w czasie prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie maszyn.

4.8. Działania niepożądane

Do działań niepożądanych najczęściej zgłaszanych podczas stosowania izotretynoiny należą: suchość skóry i błon śluzowych, np. warg (zapalenie warg), suchość błony śluzowej nosa (krwawienia z nosa), oraz oka (zapalenie spojówek).

Niektóre działania niepożądane izotretynoiny zależą od dawki. Objawy niepożądane na ogół ustępują po zmianie dawki lub zaprzestaniu leczenia, niektóre mogą jednak utrzymywać się po zakończeniu leczenia.

| | |
|----------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Zakażenia i zarażenia pasożytnicze: Bardzo rzadkie ($\leq 1/10\ 000$) | Zakażenia (skóry i błon śluzowych) wywołane przez bakterie Gram-dodatnie |
| Zaburzenia krwi i układu chłonnego: Bardzo częste ($\geq 1/10$) | Niedokrwistość, przyspieszone opadanie krwinek czerwonych (OB), małopłytkowość, nadpłytkowość |
| Częste ($\geq 1/100$, $< 1/10$) | Neutropenia |
| Bardzo rzadkie ($\leq 1/10\ 000$) | Limfadenopatia |
| Zaburzenia układu immunologicznego: Rzadkie ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$) | Skórne reakcje alergiczne, reakcje anafilaktyczne, nadwrażliwość |
| Zaburzenia metabolizmu i odżywiania: Bardzo rzadkie ($\leq 1/10\ 000$) | Cukrzyca, hiperurykemia |
| Zaburzenia psychiczne: Rzadkie ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$) | Depresja, nasilenie objawów depresji, skłonność do agresji, lęk, zmiany nastroju |
| Bardzo rzadkie ($\leq 1/10\ 000$) | Zaburzenia zachowania, zaburzenia psychotyczne, myśli samobójcze, próby samobójcze, samobójstwo |
| Zaburzenia układu nerwowego: Częste ($\geq 1/100$, $< 1/10$) | Ból głowy |
| Bardzo rzadkie ($\leq 1/10\ 000$) | Łagodne nadciśnienie wewnątrzczaszkowe, drgawki, senność |
| Zaburzenia oka: Bardzo częste ($\geq 1/10$) | Zapalenie powiek, zapalenie spojówek, zespół suchego oka, podrażnienie oka |
| Bardzo rzadkie ($\leq 1/10\ 000$) | Nieostre widzenie, zaćma, ślepotą na barwy (ograniczenie widzenia barw), nietolerancja soczewek kontaktowych, zmętnienie rogówki, pogorszenie widzenia w ciemnościach, zapalenie rogówki, obrzęk tarczy nerwu wzrokowego (jako objaw łagodnego nadciśnienia wewnątrzczaszkowego), światłowstręt |
| Zaburzenia ucha i błędnika: Bardzo rzadkie ($\leq 1/10\ 000$) | Pogorszenie słuchu |
| Zaburzenia naczyniowe: Bardzo rzadkie ($\leq 1/10\ 000$) | Zapalenie naczyń (np. ziarniniak Wegenera, alergiczne zapalenie naczyń) |

| | |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia: Częste ($\geq 1/100$, $< 1/10$) | Krwawienie z nosa, suchość błony śluzowej nosa, zapalenie jamy nosowo-gardłowej |
| Bardzo rzadkie ($\leq 1/10\ 000$) | Skurcz oskrzeli (szczególnie u pacjentów z astmą), chrypka |
| Zaburzenia żołądka i jelit: Bardzo rzadkie ($\leq 1/10\ 000$) | Zapalenie okrężnicy, zapalenie jelita krętego, suchość błony śluzowej gardła, krwotoki z przewodu pokarmowego, biegunka krwotoczna i zapalna choroba jelit, nudności, zapalenie trzustki (patrz punkt 4.4) |
| Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych: Bardzo częste ($\geq 1/10$) | Zwiększenie aktywności aminotransferaz (patrz punkt 4.4) |
| Bardzo rzadkie ($\leq 1/10\ 000$) | Zapalenie wątroby |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: Bardzo częste ($\geq 1/10$) | Zapalenie warg, zapalenie skóry, suchość skóry, miejscowe złuszczenie skóry, świąd, rumieniowata wysypka na skórze, wrażliwość skóry na uszkodzenia (ryzyko urazu w wyniku tarcia) |
| Rzadkie ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$) | Wyłysienie |
| Bardzo rzadkie ($\leq 1/10\ 000$) | Trądzik piorunujący, zaostrzenie przebiegu trądziku (nawrót trądziku), rumień (na twarzy), wykwity, zaburzenia włosów, hirsutyzm, dystrofia paznokci, zanokcica, reakcja nadwrażliwości na światło, ziarniniak ropotwórczy, przebarwienia skóry, nasilone pocenie się |
| Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych) | Rumień wielopostaciowy, zespół Stevensa-Johnsona, martwica toksyczno-rozplywna naskórka |
| Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej: Bardzo częste ($\geq 1/10$) | Ból stawów, ból mięśni, ból pleców (szczególnie u młodzieży) |
| Bardzo rzadkie ($\leq 1/10\ 000$) | Zapalenie stawów, wapnica (zwapnienie więzadeł i ścięgien), przedwczesne zarośnięcie nasad kości, wyrośnięte kostne, przerost kości, zmniejszenie gęstości kości, zapalenie ścięgien |
| Zaburzenia nerek i dróg moczowych: Bardzo rzadkie ($\leq 1/10\ 000$) | Kłębuszkowe zapalenie nerek |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania: Bardzo rzadkie ($\leq 1/10\ 000$) | Nadmierne tworzenie tkanki ziarniniakowej, złe samopoczucie |

| | |
|-------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Badania diagnostyczne: | |
| Bardzo częste ($\geq 1/10$) | Zwiększenie stężenia triglicerydów w surowicy krwi, zmniejszenie stężenia lipoprotein o dużej gęstości |
| Częste ($\geq 1/100$, $< 1/10$) | Zwiększenie stężenia cholesterolu w surowicy krwi, zwiększenie stężenia glukozy we krwi, krwimocz, białkomocz |
| Bardzo rzadkie ($\leq 1/10\ 000$) | Zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej we krwi |

4.9. Przedawkowanie

Izotretynoina jest pochodną witaminy A. Toksyczność ostra izotretynoiny jest niewielka, jednak po przypadkowym przedawkowaniu leku mogą wystąpić objawy hiperwitaminozy A. Objawami ostrego działania toksycznego witaminy A są silne bóle głowy, nudności i wymioty, senność, drażliwość i świąd. Objawy przedmiotowe i podmiotowe przypadkowego lub umyślnego przedawkowania izotretynoiny byłyby podobne. Należy się spodziewać, że objawy przedawkowania są odwracalne i ustępują bez konieczności leczenia.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1. Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwtrądzikowe do stosowania ogólnego
Kod ATC: D10 B A01

Mechanizm działania

Izotretynoina jest stereoizomerem kwasu all-trans-retynowego (tretynoiny).

Dokładny mechanizm działania izotretynoiny nie został jeszcze szczegółowo wyjaśniony. Stwierdzono jednak, że poprawa obrazu klinicznego w przebiegu ciężkiego trądziku jest związana z hamowaniem aktywności gruczołów łojowych oraz histologicznie potwierdzonym zmniejszeniem gruczołów łojowych. Ponadto stwierdzono, że izotretynoina działa przeciwzapalnie na skórę.

Skuteczność

Nadmierne rogowacenie nabłonkowej wyściółki cebulek włosowych i gruczołów łojowych prowadzi do łuszczenia się korneocytów do przewodu kanalika oraz jego zablokowania przez keratynę i nadmierną ilość łoju. W wyniku tego dochodzi do powstania zaskórników i ostatecznie zmian zapalnych.

Izotretynoina hamuje proliferację komórek łojowych i w przebiegu trądziku działa w taki sposób, że odtwarza prawidłowy proces różnicowania się tych komórek. Łój jest głównym substratem sprzyjającym rozwojowi bakterii *Propionibacterium acnes*. Zmniejszenie jego wydzielania hamuje więc namnażanie się bakterii w obrębie kanalika wyprowadzającego gruczołu łojowego.

5.2. Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Wchłanianie izotretynoiny z przewodu pokarmowego jest zmienne i liniowo zależne od dawki w zakresie wartości terapeutycznych. Nie określono całkowitej biodostępności izotretynoiny, gdyż nie ma postaci dożylnego leku przeznaczonej do stosowania u ludzi, jednak ekstrapolacja wyników uzyskanych w doświadczeniach na psach wskazuje na niewielką i zmienną układową biodostępność. Biodostępność leku, gdy jest podawany z pokarmem jest dwa razy większa niż jego biodostępność, gdy jest podawany na czczo.

Dystrybucja

Izotretynoina w znacznym stopniu wiąże się z białkami osocza, głównie z albuminami (99,9%). Nie określono objętości dystrybucji izotretynoiny u człowieka, ponieważ nie ma postaci dożylnego

izotretynoiny przeznaczonej do stosowania u ludzi. Jest niewiele danych dotyczących dystrybucji izotretynoiny do tkanek u ludzi. Stężenia izotretynoiny w naskórku są o połowę mniejsze niż w surowicy krwi. Ze względu na słabą penetrację izotretynoiny do krwinek czerwonych, stężenie izotretynoiny w osoczu krwi jest około 1,7 razy większe niż w pełnej krwi.

Metabolizm

Po podaniu doustnym izotretynoiny w osoczu krwi wyodrębniono trzy główne metabolity: 4-oksoizotretynoinę, tretynoinę (kwas all-trans-retynowy) i 4-oksotretynoinę. W szeregu badań *in vitro* wykazano aktywność biologiczną tych metabolitów. W badaniu klinicznym wykazano, że 4-oksoizotretynoina jest istotnym elementem aktywności izotretynoiny (zmniejszenie wydzielania łożu, pomimo tego, że nie ma wpływu na stężenie izotretynoiny i tretynoiny w osoczu). Do innych, mniej ważnych metabolitów, należą glukuronidy. Głównym metabolitem jest 4-oksoizotretynoina, której stężenie w osoczu w stanie równowagi stężeń jest 2,5 razy większe niż stężenie substancji macierzystej.

Metabolizm tretynoiny jest związany z metabolizmem izotretynoiny, ponieważ izotretynoina i tretynoina (kwas all-trans-retynowy) ulegają wzajemnym odwracalnym przemianom jedna w drugą (interkonwersja). Szacuje się, że 20%-30% dawki izotretynoiny ulega izomeryzacji.

Krążenie jelitowo-wątrobowe przypuszczalnie ma duże znaczenie w farmakokinetyce izotretynoiny u ludzi. Badania metabolizmu *in vitro* wskazują, że w metabolizmie izotretynoiny do 4-oksoizotretynoiny i tretynoiny uczestniczy szereg enzymów CYP. Wydaje się, że żaden enzym nie odgrywa dominującej roli. Izotretynoina i jej metabolity nie mają istotnego wpływu na aktywność CYP.

Eliminacja

Po podaniu doustnym izotretynoiny znakowanej radioizotopem, podobne części dawki wykrywano w moczu i kale. Po podaniu doustnym izotretynoiny okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji w postaci niezmienionej u pacjentów z trądzikiem wynosił średnio 19 godzin. Okres półtrwania 4-oksoizotretynoiny w końcowej fazie eliminacji jest dłuższy, wynosi średnio 29 godzin.

Izotretynoina jest retynoidem występującym fizjologicznie. Po upływie dwóch tygodni po zakończeniu leczenia izotretynoina uzyskuje się stężenia właściwe dla endogennych retynoidów.

Farmakokinetyka leku w szczególnych grupach pacjentów

Stosowanie izotretynoiny u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby jest przeciwwskazane, dlatego dostępne są ograniczone dane o właściwościach farmakokinetycznych leku w tej populacji pacjentów. Niewydolność nerek nie prowadzi do istotnego zmniejszenia klirensu osoczowego izotretynoiny ani 4-oksoizotretynoiny.

5.3. Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Toksyczność po podaniu jednorazowym

Toksyczność ostrą po podaniu doustnym izotretynoiny badano na różnych gatunkach zwierząt. U królików LD₅₀ wynosiła około 2000 mg/kg mc., u myszy – około 3000 mg/kg mc., a u szczurów ponad 4000 mg/kg mc.

Toksyczność po podaniu wielokrotnym

Długotrwałe badanie na szczurach trwające ponad 2 lata (w którym izotretynoinę podawano w dawkach 2, 8 i 32 mg/kg mc. na dobę) wykazało występowanie częściowego wypadania włosów i zwiększenie stężeń trójglicerydów w osoczu krwi u szczurów, którym podawano większe dawki leku. Rodzaje i częstość występowania działań niepożądanych izotretynoiny są u gryzoni podobne do działań niepożądanych witaminy A. Nie obserwuje się jednak takich masywnych zwapnień tkanek i narządów, jak u szczurów, którym podawano witaminę A. Zmiany w komórkach wątrobowych, obserwowane podczas stosowania witaminy A, nie występują podczas stosowania izotretynoiny.

Wszystkie działania niepożądane, stanowiące zespół hiperwitaminozy A, ustępują samoistnie po zakończeniu leczenia izotretynoina. Nawet zwierzęta doświadczalne, których stan ogólny był zły, w ciągu 1–2 tygodni w większości wyzdrowiały.

Działanie teratogenne

Podobnie jak w przypadku innych pochodnych witaminy A, w badaniach na zwierzętach wykazano, że izotretynoina działa teratogenicznie i embriotoksycznie.

Ze względu na działanie teratogenne izotretynoiny, jej stosowanie u kobiet w wieku rozrodczym wiąże się z konsekwencjami terapeutycznymi (patrz punkt 4.3, punkt 4.4 oraz punkt 4.6).

Wpływ na płodność

Izotretynoina przyjmowana w dawkach terapeutycznych przez mężczyzn nie ma wpływu na liczbę, ruchliwość i budowę plemników oraz nie ma szkodliwego wpływu na tworzenie się i rozwój zarodka.

Działanie mutagenne

W badaniach *in vitro* oraz *in vivo* na zwierzętach okazało się, że izotretynoina nie ma działania mutagennego ani rakotwórczego.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1. Wykaz substancji pomocniczych

Olej sojowy oczyszczony, all-*rac*- α -tokoferol, disodu edetynian, butylohydroksyanizol, olej roślinny uwodorniony, olej sojowy częściowo uwodorniony, wosk pszczeli żółty.

Oślonka kapsułki:

żelatyna, glicerol, sorbitol ciekły, niekrystalizujący, woda oczyszczona, czerwień koszenilowa A (E 124), żelaza tlenek czarny (E 172), tytanu dwutlenek (E 171).

6.2. Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3. Okres ważności

3 lata.

6.4. Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu.

6.5. Rodzaj i zawartość opakowania

10 kapsułek

30 kapsułek

Blistry PVC/PVDC/Aluminium, w tekturowym pudełku.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6. Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Bez szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

SUN-FARM Sp. z o.o.
Człkówka 75
05-340 Kołbiel

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

Pozwolenie nr 18136

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

20.04.2011

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

04.08.2011