CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Izotek 20 mg, kapsułki, miękkie

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 kapsułka miękka zawiera 20 mg izotretynoiny *(Isotretinoinum).*

Substancje pomocnicze: olej sojowy oczyszczony, olej sojowy uwodorniony; olej sojowy częściowo uwodorniony

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułki, miękkie

Kapsułki miękkie, owalne, czerwono-pomarańczowe (rozmiar 6).

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Izotretynoinę może przepisywać jedynie lekarz mający doświadczenie w stosowaniu działających ogólnie retynoidów w leczeniu 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.

<u>Dorośli, w tym młodzież i osoby w podeszłym wieku:</u>
Leczenie izotretynoiną należy rozpoczynać od dawki 0,5 mg/kg masy ciała (mc.) na dobę. Odpowiedź na leczenie izotretynoiną 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 częstość nawrotów choroby zależą bardziej od całkowitej podanej dawki niż od czasu trwania leczenia lub dawki dobowej.
Wykazano, że przekroczenie dawki skumulowanej leku 120-150 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 izotretynoiną 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.

Pacjenci 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).

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

Pacjenci nietolerujący leku
U pacjentów z ciężką nietolerancją zalecanej dawki leku można kontynuować leczenie mniejszą dawką leku. Wiąże się to z wydłużeniem czasu leczenia oraz większym ryzykiem nawrotu choroby. Aby uzyskać możliwie największą skuteczność leczenia u tych pacjentów, 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 wymagania Programu Zapobiegania Ciąży (patrz punkt 4.4).

Izotretynoina jest także przeciwwskazana u osób z nadwrażliwością na izotretynoinę lub którąkolwiek z substancji pomocniczych. Izotek zawiera olej sojowy oczyszczony, olej sojowy uwodorniony, olej sojowy częściowo uwodorniony. Z tego względu Izotek jest przeciwwskazany u pacjentów uczulonych na orzeszki ziemne lub soję.

Izotretynoina jest również przeciwwskazana u pacjentów
- z niewydolnością wątroby,
- ze znacznie zwiększonymi stężeniami lipidów we krwi,
- z hiperwitaminozą A,
- przyjmujących jednocześnie tetracykliny (patrz punkt 4.5).

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

Program Zapobiegania Ciąży

Izotek 10 mg i Izotek 20 mg jest produktem TERATOGENNYM.

Stosowanie izotretynoiny u kobiet w wieku rozrodczym jest przeciwwskazane, chyba że zostaną spełnione wszystkie wymienione poniżej wymagania *Programu Zapobiegania Ciąży.*

- U pacjentki występuje ciężka postać trądziku (trądzik guzkowy, trądzik 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 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 leczenia oraz po 5 tygodniach po zakończeniu leczenia.

- Pacjentka musi wykazać się wiedzą wskazującą na to, 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 zna wymienione powyżej wymagania.

- Pacjentka stosowała co najmniej na 1 miesiąc przez 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 stosowania izotretynoiny.

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

Antykoncepcja

Pacjentka musi otrzymać szczegółowe informacje dotyczące metod zapobiegania ciąży.

Jeżeli pacjentka nie stosuje skutecznej antykoncepcji, należy ją skierować do osoby, która udzieli odpowiedniej porady w zakresie antykoncepcji.

Jako niezbędne minimum pacjentki, które mogą zajść 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 do jednego miesiąca 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 miesiączkowego, w sposób opisany poniżej.

Przed rozpoczęciem leczenia

W celu upewnienia się, że pacjentka nie jest w ciąży przed rozpoczęciem stosowania środków antykoncepcyjnych, należy przeprowadzić wstępny test ciążowy pod nadzorem lekarza. Datę i wynik testu należy odnotować w dokumentacji. Termin wykonania testu ciążowego u pacjentek z nieregularnymi miesiączkami należy ustalić uwzględniając aktywność seksualną pacjentek. Test ten powinien być przeprowadzony 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, także powinien być przeprowadzony test ciążowy pod nadzorem lekarza. 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 wyznaczać co 28 dni. O potrzebie przeprowadzania co miesiąc testów ciążowych decyduje lekarz, biorąc pod uwagę aktywność seksualną pacjentki oraz wywiad dotyczący ostatnich cykli miesiączkowych (nieprawidłowe krwawienia miesiączkowe, brak cyklu miesiączkowego, całkowity brak miesiączek).

O ile to będzie konieczne, dalsze testy ciążowe należy przeprowadzać w dniu wizyty, podczas której jest przepisany lek albo w ciągu trzech dni przed tą wizytą.

Zakończenie terapii

Po pięciu tygodniach po zakończeniu leczenia izotretynoiną należy przeprowadzić u pacjentki 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 ilości wystarczającej na 30 dni leczenia, a w celu kontynuowania leczenia konieczne jest ponowne wypisanie 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, że ekspozycja partnerki na nasienie lub płyn nasienny mężczyzny przyjmującego izotretynoinę nie jest tak duża, aby izotretynoina mogła działać teratogennie. Mężczyznom należy przypomnieć, że nie wolno im dzielić się produktem z inną osobą, szczególnie płci żeńskiej.

Dodatkowe środki ostrożności

Należy poinformować pacjentów o tym, że produktu nie wolno nigdy przekazywać innym osobom, a niezużyte 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. Istnieje bowiem potencjalne ryzyko uszkodzenia płodu, w przypadku gdy krew zostanie przetoczona kobiecie w ciąży.

Materiały edukacyjne
Aby pomóc lekarzom, farmaceutom i pacjentom w zapobieganiu narażeniu płodu na izotretynoinę, podmiot odpowiedzialny udostępni materiały edukacyjne w celu zwiększenia skuteczności ostrzeżeń dotyczących właściwości teratogennych izotretynoiny, dostarczenia informacji i wskazówek 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 i dokładnych wyjaśnień dotyczących metod zapobiegania ciąży, określonych w Programie Zapobiegania Ciąży.

Zaburzenia psychiczne

U pacjentów przyjmujących izotretynoinę opisywano depresje, zaostrzenie objawów depresyjnych, lęk, skłonność do agresji, zmiany nastroju, objawy psychotyczne oraz bardzo 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 dokładna ocena psychiatry i psychologa.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Na początku leczenia niekiedy obserwuje się zaostrzenie objawów trądziku. Zwykle ustępuje ono, pomimo kontynuowania leczenia, w ciągu 7-10 dni. Przeważnie nie ma konieczności zmiany dawkowania izotretynoiny.

Należy unikać ekspozycji na intensywne promieniowanie słoneczne lub promieniowanie ultrafioletowe. W razie konieczności należy zastosować produkty zawierające filtry UV o dużej wartości współczynnika ochrony przed światłem - co najmniej o wartości SPF 15.

U pacjentów leczonych izotretynoiną oraz w okresie do 5-6 miesięcy po zakończeniu terapii, należy unikać agresywnej chemicznej dermabrazji oraz leczenia skóry laserem. Występuje bowiem wówczas 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 nadmiernego

złuszczenia skóry (zerwania naskórka).

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

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 stosowania izotretynoiny. Suchość spojówek można łagodzić stosując maść nawilżającą do oczu albo produkt zastępujący łzy. Może wystąpić nietolerancja na soczewki kontaktowe, co oznacza, że podczas leczenia pacjent musi nosić okulary.

Zgłaszano ponadto osłabienie widzenia w ciemnościach, które u niektórych pacjentów pojawiało się nagle (patrz punkt 4.7). Pacjentów z zaburzeniami widzenia należy kierować do okulisty. Może być konieczne zaprzestanie leczenia izotretynoiną.

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Zgłaszano występowanie bólów mięśni, bólów stawów oraz zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej w surowicy u pacjentów przyjmujących izotretynoinę, szczególnie u tych, którzy wykonywali 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

Zgłaszano 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 pojawią się objawy łagodnego nadciśnienia wewnątrzczaszkowego, muszą natychmiast zaprzestać leczenia izotretynoiną.

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 konieczne częstsze ich kontrolowanie. Zgłaszano 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 izotretynoiną.

Niewydolność nerek

Zaburzenia czynności nerek i niewydolność nerek nie mają wpływu na właściwości farmakokinetyczne izotretynoiny, dlatego 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 konieczne częstsze ich kontrolowanie. Zwiększone stężenia lipidów powracają na ogół do wartości prawidłowych po zmniejszeniu dawki lub zakończeniu terapii oraz po zmianie diety. Stosowanie izotretynoiny wiązało się ze zwiększeniem stężeń triglicerydów w osoczu. Należy zaprzestać leczenia izotretynoiną, jeżeli nie udaje się osiągnąć odpowiedniego stężenia triglicerydów w osoczu lub kiedy występują objawy zapalenia trzustki (patrz punkt 4.8). Stężenia triglicerydów ponad 800 mg/dl lub 9 mmol/l mogą wystąpić w przebiegu ostrego zapalenia trzustki, które może prowadzić do zgonu.

Zaburzenia żołądka i jelit

Stosowanie izotretynoiny wiązało się z wystąpieniem zapalnych chorób jelit (w tym zapalenia jelita krętego) u pacjentów bez zaburzeń jelitowych w wywiadzie. W razie wystąpienia ciężkiej biegunki (z krwią) należy natychmiast zaprzestać leczenia izotretynoiną.

Reakcje alergiczne

Rzadko zgłaszano 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.

Pacjenci z grupy dużego ryzyka

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

Zgłaszano przypadki ciężkich reakcji skórnych związanych ze stosowaniem izotretynoiny po wprowadzeniu jej na rynek (np. rumień wielopostaciowy, zespół Stevensa-Johnsona, toksyczno-rozpływna martwica naskórka). Reakcje mogą być trudne do odróżnienia od innych reakcji skórnych, które mogą wystąpić (patrz punkt 4.8), dlatego pacjentów należy poinformować o tych objawach oraz uważnie monitorować czy nie występują u nich ciężkie reakcje skórne. W przypadku podejrzenia ciężkiej reakcji skórnej, leczenie izotretynoiną powinno być przerwane.

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.

Zgłaszano 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 znaczne 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 móżdżku, małogłowie), zniekształcenia twarzy, rozszczep podniebienia, wady ucha zewnętrznego (brak ucha zewnętrznego, małe zewnętrzne przewody słuchowe lub ich brak), wady oka (małoocze), wady układu sercowo-naczyniowego (wady rozwojowe wspólnego pnia tętniczego, takie jak tetralogia Fallota, przełożenie wielkich 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 ludzkiego.

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 obsługiwania maszyn

Podczas leczenia izotretynoiną w szeregu przypadków występowało osłabienie widzenia w nocy i 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 obsługiwania maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Do działań niepożądanych najczęściej zgłaszanych podczas stosowania izotretynoiny należą: suchość błon śluzowych, np. warg, zapalenie warg, suchość błony śluzowej nosa, krwawienia z nosa, suchość oka, zapalenie spojówek, suchość skóry. 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: Bardzo rzadko (≤ 1/10 000)	Zakażenia (skóry i błon śluzowych) bakteriami Gram-dodatnimi
Zaburzenia krwi i układu chłonnego: Bardzo często (≥ 1/10) Często (≥ 1/100, <1/10) Bardzo rzadko (≤1/10 000)	Niedokrwistość, podwyższone OB., małopłytkowość, nadpłytkowość Neutropenia Limfadenopatia
Zaburzenia układu immunologicznego: Rzadko (≥1/10 000, <1/1000)	Skórne reakcje alergiczne, reakcje anafilaktyczne, nadwrażliwość
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania: Bardzo rzadko (≥1/10 000)	Cukrzyca, hiperurykemia
Zaburzenia psychiczne: Rzadko (≥1/10 000, <1/1000) Bardzo rzadko (≤ 1/10 000)	Depresja, pogłębienie objawów depresji, skłonność do agresji, lęk, zmiany nastroju Zaburzenia zachowania, zaburzenia psychotyczne, myśli samobójcze, próby samobójcze, samobójstwo
Zaburzenia układu nerwowego: Często (≥ 1/100, <1/10) Bardzo rzadko (≤1/10 000)	Bóle głowy Łagodne nadciśnienie wewnątrzczaszkowe, drgawki, senność
Zaburzenia oczu: Bardzo często (≥ 1/10) Bardzo rzadko (≤1/10 000)	Zapalenie powiek, zapalenie spojówek, suche oko, podrażnienie oka Niewyraźne widzenie, zaćma, ślepota barw (niedobór widzenia kolorów), nietolerancja soczewek kontaktowych, zmętnienie rogówki, pogorszenie widzenia w ciemności, zapalenie rogówki, tarcza zastoinowa (objaw łagodnego nadciśnienia wewnątrzczaszkowego) światłowstręt
Zaburzenie ucha i błędnika: Bardzo rzadko (≤1/10 000)	Upośledzenie słuchu
Zaburzenie naczyniowe: Bardzo rzadko (≤1/10 000)	Zapalenie naczyń (na przykład zapalenie ziarniniakowe Wegenera, alergiczne zapalenie naczyń)
Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia: Często (≥ 1/100, <1/10) Bardzo rzadko (≤ 1/10 000)	Krwawienie z nosa, suchość błony śluzowej nosa, zapalenie jamy nosowo-gardłowej Skurcz oskrzeli (szczególnie u pacjentów z astmą), chrypka
Zaburzenie żołądka i jelit: Bardzo rzadko (≤ 1/10 000)	Zapalenie okrężnicy, zapalenie jelita krętego, suchość gardła, krwotoki żołądkowo-jelitowe, biegunka krwotoczna i choroba zapalna jelita, nudności, zapalenie trzustki (patrz punkt. 4.4)
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych: Bardzo często (≥ 1/10) Bardzo rzadko (≤1/10 000)	Zwiększenie aktywności aminotransferaz (patrz punkt. 4.4) Zapalenie wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: Bardzo często (≥ 1/10)	Zapalenie czerwieni warg, zapalenie skóry, suchość skóry, miejscowe złuszczanie się naskórka, świąd, wysypka rumieniowa, nadwrażliwość skóry (ryzyko urazu w wyniku

Rzadko (≥ 1/10 000,< 1/1000) Bardzo rzadko (≤ 1/10 000)	tarcia) Łysienie Trądzik piorunujący, zaostrzenie trądziku (nawrót trądziku), rumień (twarzy), wysypka, zaburzenia włosów, hirsutyzm, dystrofia paznokci, zanokcica, reakcje nadwrażliwości na światło, ziarniniak ropotwórczy, przebarwienia skóry, zwiększona potliwość
Częstość nieznana*	Rumień wielopostaciowy, zespół Stevensa-Johnsona, toksyczno-rozpływna martwica naskórka
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe tkanki łącznej: Bardzo często (≥ 1/10) Bardzo rzadko (≤ 1/10 000)	 Bóle stawów, bóle mięśni, ból pleców (szczególnie u pacjentów w wieku dojrzewania) Zapalenie stawów, wapnica (zwapnienie więzadeł i ścięgien), przedwczesne zrastanie nasad kości długich, wyrośle kostne (hiperostoza), zmniejszenie gęstości kości, zapalenie ścięgien
Zaburzenia nerek i dróg moczowych: Bardzo rzadko (≤ 1/10 000)	 Zapalenie kłębuszkowe nerek
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania: Bardzo rzadko (≤ 1/10 000)	 Nadmierne tworzenie się ziarniny, złe samopoczucie
Nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych: Bardzo często (≥ 1/10) Często (≥ 1/100, < 1/10) Bardzo rzadko ≤ 1/10 000)	 Zwiększenie stężenia trójglicerydów we krwi, zmniejszenie stężenia lipoprotein o dużej gęstości Zwiększenie stężenia cholesterolu we krwi, zwiększenie stężenia glukozy we krwi, krwiomocz, białkomocz Zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej we krwi

Częstość występowania działań niepożądanych określono w analizie zbiorczej z badań klinicznych z udziałem 824 pacjentów oraz danych uzyskanych po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu.

** nie może być określona na podstawie dostępnych danych*

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 są 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: D 10B A01

Mechanizm działania

Izotretynoina jest stereoizomerem kwasu all-trans-retynowego (tretynoiny). Dokładny mechanizm działania izotretynoiny nie jest 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 wykazano, że izotretynoina działa przeciwzapalnie na skórę.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

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 ewentualnie 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 dożylnej leku przeznaczonej do stosowania u ludzi. Ekstrapolacja wyników uzyskanych w doświadczeniach na psach wskazuje jednak 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 dożylnej 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 testach *in vitro* wykazano aktywność biologiczną tych metabolitów. W badaniu klinicznym wykazano, że 4-oksoizotretynoina jest istotnym elementem aktywności izotretynoiny (zmniejszenie wydzielania łoju, 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 - izotretynoiny.

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 kilka izoenzymów CYP. Wydaje się, że żaden enzym nie odgrywa dominującej roli. Izotretynoina i jej metabolity nie mają istotnego wpływu na aktywność izoenzymów cytochromu P450.

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 niezmienionej postaci leku 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 izotretynoiną uzyskuje się stężenia właściwe dla endogennych retynoidów.

Farmakokinetyka leku w szczególnych grupach pacjentów

Ze względu na ograniczone dane o właściwościach farmakokinetycznych leku w tej populacji pacjentów stosowanie izotretynoiny u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby jest przeciwwskazane. Niewydolność nerek nie prowadzi do istotnego zmniejszenia klirensu osoczowego izotretynoiny lub 4-oksoizotretynoiny.

5.3. Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Toksyczność ostra
Toksyczność ostrą po podaniu doustnym izotretynoiny badano na różnych gatunkach zwierząt. U królików LD_{50} wynosiła około 2000 mg/kg mc. u myszy - około 3000 mg/kg mc., a u szczurów ponad 4000 mg/kg mc.

Toksyczność przewlekła
Długotrwałe badanie na szczurach (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 triglicerydów 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 izotretynoiną. 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 teratogennie i embriotoksycznie.

Ze względu na działanie teratogenne izotretynoiny, jej stosowanie u kobiet w wieku rozrodczym wiąże się ze szczególnymi wymaganiami (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 wykazuje działania mutagennego ani karcinogennego.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń kapsułki:
olej sojowy oczyszczony,
wosk żółty,
olej sojowy uwodorniony,
olej sojowy częściowo uwodorniony.

Otoczka kapsułki:
żelatyna,
glicerol,
tytanu dwutlenek (E 171),
żelaza tlenek czerwony (El72),
żelaza tlenek żółty (El72).

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry PVC/PE/PVDC/Aluminium w tekturowym pudełku.
Wielkości opakowań: 10, 30, 50, 60 i 100 kapsułek miękkich.

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

Blue Point Investment Spółka z ograniczoną odpowiedzialnością - Spółka komandytowo-akcyjna
ul. Jutrzenki 94
02-230 Warszawa

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

12349

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

10.08.2006

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO