

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Curacne 40 mg  
Kapsułki miękkie

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 kapsułka miękka zawiera 40 mg izotretynoiny (*Isotretinoinum*).  
Substancje pomocnicze: 1 kapsułka miękka zawiera 191,50 mg rafinowanego oleju sojowego.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułki miękkie  
Każda kapsułka miękka 40 mg ma pomarańczowo-brązową osłonkę żelatynową z jasno pomarańczowo-żółtym wypełnieniem oraz nadrukiem „I40” na jednej stronie.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

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

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Izotretynoina może być przepisywana wyłącznie przez lekarza mającego doświadczenie w leczeniu ciężkich postaci trądziku działającymi ogólnie retinoidami oraz pełną wiedzę o ryzyku leczenia izotretynoiną i wymogach dotyczących monitorowania pacjenta, bądź pod nadzorem lekarza spełniającego te warunki.

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

*Dorośli, w tym młodzież i pacjenci w podeszłym wieku*

Leczenie izotretynoiną należy rozpocząć od dawki 0,5 mg/kg mc. na dobę.  
Odpowiedź na leczenie izotretynoiną oraz niektóre działania niepożądane są zależne od dawki i różnią się u poszczególnych pacjentów. Z tego względu konieczne jest indywidualne dostosowanie dawkowania podczas terapii. Dla większości pacjentów dawka wynosi od 0,5 mg/kg mc. do 1 mg/kg mc. na dobę.

Uzyskanie długotrwałej remisji oraz częstość występowania nawrotów choroby bardziej zależą od całkowitej podanej dawki, niż od czasu leczenia lub dawki dobowej. Wykazano, że nie należy oczekiwać znaczących dodatkowych korzyści leczniczych po zastosowaniu dawki skumulowanej 120-150 mg/kg mc. Czas leczenia jest uzależniony od indywidualnej dawki dobowej. Leczenie trwające od 16 do 24 tygodni zwykle wystarcza do uzyskania remisji.

U większości pacjentów, całkowite ustąpienie objawów trądziku uzyskuje się po jednorazowym cyklu leczenia. W przypadku wyraźnego nawrotu choroby, można rozważyć powtórzenie cyklu leczenia

izotretynoiną, stosując taką samą dawkę dobową i skumulowaną. Ze względu na to, że dalsze ustępowanie objawów trądziku może wystąpić w czasie do 8 tygodni po zakończeniu leczenia, nie należy podejmować kolejnego 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/dobę). Dawkę należy następnie zwiększać do wartości nie większej niż 1 mg/kg mc./dobę lub do maksymalnej dawki tolerowanej przez pacjenta (patrz punkt 4.4, „Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania”).

#### **Dzieci**

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

#### Pacjenci z nietolerancją

U pacjentów z objawami ciężkiej nietolerancji produktu po zastosowaniu zalecanej dawki, można kontynuować leczenie mniejszą dawką. Powoduje to przedłużenie terapii oraz wiąże się z większym ryzykiem nawrotu choroby. Aby osiągnąć maksymalną możliwą skuteczność leczenia u tych pacjentów, należy kontynuować leczenie stosując największą dawkę tolerowaną przez pacjenta.

### **4.3 Przeciwwskazania**

Izotretynoina jest przeciwwskazana u kobiet w okresie ciąży i karmienia piersią (patrz punkt 4.6 „Wpływ na płodność, ciążę i laktację”).

Izotretynoina jest przeciwwskazana u kobiet w okresie rozrodczym, o ile nie są spełnione wszystkie wymagania Programu Zapobiegania Ciąży (patrz punkt 4.4 „Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania”).

Izotretynoina jest również przeciwwskazana u pacjentów:

- z niewydolnością wątroby,
- ze zwiększonym stężeniem lipidów we krwi,
- z hiperwitaminozą A,
- z nadwrażliwością na izotretynoinę lub którąkolwiek z substancji pomocniczych produktu,
- z alergią na orzeszki ziemne lub olej sojowy, ze względu na zawartość oleju sojowego w produkcie,
- jednocześnie leczonych tetracyklinami (patrz punkt 4.5 „Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji”).

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

#### **Program Zapobiegania Ciąży**

Produkt leczniczy o działaniu TERATOGENNYM.

Izotretynoina jest przeciwwskazana u kobiet w wieku rozrodczym, chyba że spełnione zostaną wszystkie wymienione poniżej wymagania Programu Zapobiegania Ciąży:

- Pacjentka ma ciężką postać trądziku (jak trądzik guzkowy i trądzik skupiony lub trądzik stanowiący ryzyko powstania trwałych blizn) oporną na prawidłowo przeprowadzone standardowe leczenie lekami przeciwbakteryjnymi działającymi ogólnie oraz lekami stosowanymi miejscowo (patrz punkt 4.1 „Wskazania do stosowania”).
- Pacjentka jest świadoma ryzyka działania teratogennego produktu.
- Pacjentka rozumie konieczność regularnego przeprowadzania comiesięcznych kontroli lekarskich.

Pacjentka rozumie i akceptuje potrzebę stosowania skutecznej antykoncepcji, w sposób ciągły, przez 1 miesiąc przed rozpoczęciem leczenia, przez cały okres leczenia i przez 1 miesiąc po zakończeniu leczenia. Pacjentka powinna stosować przynajmniej jedną, a najlepiej dwie uzupełniające się metody antykoncepcji, w tym metodę mechaniczną.

Nawet jeśli u pacjentki nie występują miesiączki, musi ona przestrzegać wszystkich zaleceń dotyczących skutecznej antykoncepcji.

Pacjentka powinna być zdolna do stosowania skutecznych metod antykoncepcji.

Pacjentka została poinformowana o potencjalnych następstwach zajścia w ciążę oraz jest ich świadoma i rozumie konieczność natychmiastowej konsultacji z lekarzem w przypadku ryzyka, że jest w ciąży.

Pacjentka rozumie konieczność wykonania testów ciążowych i zgadza się na ich przeprowadzenie przed leczeniem, podczas leczenia oraz 5 tygodni po zakończeniu leczenia.

Pacjentka oświadczyła, że rozumiała zagrożenie wynikające z leczenia oraz konieczność zachowania środków ostrożności związanych ze stosowaniem izotretynoiny.

Wymagania te dotyczą także kobiet, które w obecnym okresie nie są aktywne seksualnie, o ile lekarz nie uzna, że są powody, aby stwierdzić, że w danym przypadku nie ma ryzyka zajścia w ciążę.

Lekarz przepisujący produkt musi upewnić się, że:

Pacjentka przestrzega wymagań dotyczących zapobiegania ciąży podanych powyżej oraz potwierdza, że przekazane jej informacje są dla niej zrozumiałe.

Pacjentka uznaje podane powyżej wymagania.

Pacjentka stosowała przynajmniej jedną, a najlepiej dwie metody skutecznej antykoncepcji, w tym metodę mechaniczną, przynajmniej 1 miesiąc przed rozpoczęciem leczenia i będzie kontynuowała stosowanie skutecznej antykoncepcji przez cały okres leczenia i przynajmniej przez 1 miesiąc po jego zakończeniu.

Przed leczeniem, podczas leczenia oraz 5 tygodni po zakończeniu leczenia uzyskano negatywne wyniki przeprowadzonych testów ciążowych. Daty i wyniki testów ciążowych powinny być odnotowane w dokumentacji pacjentki.

### **Antykoncepcja**

Pacjentki muszą być kompleksowo poinformowane na temat metod zapobiegania ciąży i skierowane po poradę do odpowiedniej osoby, jeżeli nie stosują skutecznej antykoncepcji.

Jako niezbędne minimum pacjentki, które mogą zajść w ciążę muszą stosować przynajmniej jedną skuteczną metodę antykoncepcji. Lepiej jest jednak, jeżeli pacjentka stosuje dwie uzupełniające się metody antykoncepcyjne, w tym metodę mechaniczną.

Antykoncepcję należy stosować przynajmniej przez okres 1. miesiąca po zakończeniu leczenia izotretynoina, nawet jeśli pacjentka nie miesiączkuje.

### **Testy ciążowe**

Zgodnie z lokalną praktyką, zaleca się wykonanie pod nadzorem lekarza testów ciążowych o czułości minimum 25 ml U/ml w ciągu pierwszych 3 dni cyklu miesięczkowego, w sposób opisany poniżej.

#### Przed rozpoczęciem leczenia:

W celu wykluczenia, że pacjentka jest w ciąży, przed rozpoczęciem stosowania antykoncepcji, zaleca się wykonanie pod nadzorem lekarza wstępnego testu ciążowego oraz odnotowanie w dokumentacji jego daty i wyniku. U pacjentek z nieregularną miesiączką, termin wykonania testu powinien uwzględniać aktywność seksualną pacjentki i powinien być przeprowadzony po upływie około 3 tygodni po ostatnim stosunku płciowym bez zabezpieczenia antykoncepcyjnego. Lekarz powinien pouczyć pacjentkę o metodach antykoncepcji.

Test ciążowy pod nadzorem lekarza powinien być przeprowadzony także podczas wizyty, w czasie której jest przepisana izotretynoina, lub w ciągu 3 dni przed nią. Jeśli pacjentka nie stosowała

skutecznych metod antykoncepcji co najmniej przez 1 miesiąc, termin wizyty u lekarza i wykonanie testu ciążowego należy odpowiednio przesunąć. Ten test powinien dać pewność, że pacjentka nie jest w ciąży rozpoczynając leczenie izotretynoiną.

#### Wizyty kontrolne

Wizyty kontrolne należy przeprowadzać w odstępach 28-dniowych. Konieczność wykonywania testów ciążowych pod nadzorem lekarza co miesiąc, należy ustalić zgodnie z lokalną praktyką, uwzględniając aktywność seksualną pacjentki i przebieg cyklu miesięczkowego w ostatnim okresie (zaburzenia miesiączkowania, opóźnione miesiączki, całkowity brak miesiączki). Jeżeli to wskazane, kontrolne testy ciążowe należy wykonywać w dniu wizyty, podczas której jest przepisana izotretynoina, lub 3 dni przed tą wizytą.

#### Zakończenie leczenia

Po pięciu tygodniach po zakończeniu leczenia, należy wykonać końcowy test ciążowy w celu upewnienia się, że pacjentka nie jest w ciąży.

#### Ograniczenie dotyczące przepisywania i wydawania produktu

Izotretynoina pacjentkom w wieku rozrodczym musi być wypisywana w ilości nie większej niż na 30 dni leczenia. Kontynuacja leczenia wymaga wystawienia następnej recepty przez lekarza. Najlepiej byłoby, gdyby test ciążowy, wydanie recepty oraz zakup produktu następowały tego samego dnia. Zrealizowanie recepty powinno nastąpić w ciągu maksymalnie 7 dni od daty wystawienia recepty przez lekarza.

#### **Stosowanie produktu u mężczyzn**

Dostępne dane wskazują na to, że stopień narażenia ciężarnej partnerki na izotretynoinę zawartą w nasieniu mężczyzn leczonych izotretynoiną, nie wystarcza, aby wywołać działanie teratogenne. Pacjentów należy jednak poinformować, że nie wolno im dawać swojego produktu innym osobom, szczególnie kobietom.

#### **Inne środki ostrożności**

Pacjentów należy pouczyć, aby nigdy nie oddawali tego produktu leczniczego innym osobom oraz aby zwrócili do apteki wszystkie nieużyte kapsułki po zakończeniu leczenia.

Pacjenci nie powinni być dawcami krwi podczas leczenia oraz przez okres 1. miesiąca po jego zakończeniu, ze względu na potencjalne ryzyko uszkodzenia płodu, w przypadku, gdyby krew została przetoczona ciężarnej kobiecie.

#### ***Materiały edukacyjne***

W celu wsparcia lekarzy, farmaceutów i pacjentów w zapobieganiu ekspozycji płodu na izotretynoinę, obowiązkiem Podmiotu odpowiedzialnego posiadającego pozwolenie na dopuszczenie produktu do obrotu jest udostępnienie materiałów edukacyjnych w celu zwiększenia skuteczności ostrzeżeń dotyczących działania teratogennego izotretynoiny oraz doradztwo dotyczące antykoncepcji przed rozpoczęciem leczenia i konieczności wykonywania testów ciążowych.

Wszyscy pacjenci, zarówno mężczyźni i kobiety, powinni być szczegółowo poinformowani przez lekarzy o ryzyku działania teratogennego izotretynoiny i metodach zapobiegania ciąży określonych w Programie Zapobiegania Ciąży.

#### ***Zaburzenia psychiczne***

U pacjentów leczonych izotretynoiną (patrz punkt 4.8 „Działania niepożądane”) obserwowano depresję, zaostrzenie depresji, lęk, zachowania agresywne, zmiany nastroju, objawy psychotyczne i bardzo rzadko myśli samobójcze, próby samobójcze i samobójstwa. Szczególna ostrożność konieczna jest u pacjentów z depresją w wywiadzie. Wszyscy pacjenci powinni być monitorowani pod względem objawów depresji i w razie konieczności, kierowani na odpowiednie leczenie. W niektórych

przypadkach przerwanie leczenia może nie być wystarczające do złagodzenia objawów i konieczna może być ocena psychiatryczna lub psychologiczna.

### ***Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej***

Zaostrzenie zmian trądzikowych obserwuje się niekiedy we wstępnym okresie leczenia, zwykle ustępuje ono podczas leczenia w ciągu 7-10 dni i nie wymaga zmiany dawkowania.

Należy unikać ekspozycji na intensywne promieniowanie słoneczne i na promieniowanie UV. W razie konieczności należy stosować preparaty ochronne zawierające filtry UV o wartości przynajmniej SPF 15.

Należy unikać agresywnej dermabrazji chemicznej i leczenia skóry laserem podczas leczenia izotretynoiną i w ciągu 5-6 miesięcy po jego zakończeniu, ze względu na ryzyko powstania blizn przerostowych o nietypowym umiejscowieniu i (rzadziej) pozapalnych przebarwień oraz odbarwień w leczonych obszarach skóry. Należy unikać depilacji woskiem w ciągu przynajmniej 6 miesięcy po zakończeniu leczenia, ze względu na ryzyko zerwania naskórka.

Należy unikać równoczesnego stosowania izotretynoiny z miejscowymi preparatami keratolitycznymi oraz złuszczałkami, ze względu na ryzyko miejscowego podrażnienia.

Pacjentom należy doradzić stosowanie maści lub kremów nawilżających oraz balsamów do ust od początku leczenia, ponieważ izotretynoina może powodować suchość skóry i ust.

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.

### ***Zaburzenia oka***

Suchość oka, zmętnienie rogówki, pogorszenie widzenia w nocy i zapalenie rogówki zwykle ustępują po zakończeniu leczenia. Objawy suchości oka można łagodzić stosując nawilżającą maść do oczu lub preparaty zastępujące łzy. Może wystąpić nietolerancja soczewek kontaktowych, co powoduje konieczność noszenia okularów podczas leczenia.

U niektórych pacjentów opisywano pogorszenie widzenia w ciemnościach, przy czym w pewnych przypadkach objawy te pojawiały się nagle (patrz punkt 4.7 „Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn”). Pacjentów z objawami zaburzeń widzenia należy skierować na konsultację okulistyczną. Konieczne może być odstawienie izotretynoiny.

### ***Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej***

Opisywano bóle mięśniowe, stawowe oraz zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej w surowicy u pacjentów leczonych izotretynoiną, szczególnie u osób bardzo aktywnych fizycznie (patrz punkt 4.8 „Działania niepożądane”).

Zmiany kostne, w tym przedwczesne zamknięcie chrząstek nasadowych, hiperostoza oraz zwapnienie ścięgien i więzadeł, występowały po kilku latach stosowania dużych dawek izotretynoiny w leczeniu zaburzeń rogowacenia. Wielkość dawek, czas leczenia oraz dawka skumulowana u tych pacjentów znacznie przekraczały wartości zalecane w leczeniu trądziku.

### ***Łagodne nadciśnienie wewnątrzczaszkowe***

Opisywano przypadki łagodnego nadciśnienia wewnątrzczaszkowego; przy czym w części przypadków stosowano równocześnie tetracykliny (patrz punkt 4.3 „Przeciwwskazania” i punkt 4.5 „Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji”). Przedmiotowe i podmiotowe objawy łagodnego nadciśnienia wewnątrzczaszkowego obejmują ból głowy, nudności, wymioty,

zaburzenia widzenia i obrzęk tarczy nerwu wzrokowego. U pacjentów, u których wystąpi łagodne nadciśnienie wewnątrzczaszkowe, należy natychmiast przerwać leczenie izotretynoiną.

#### ***Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych***

O ile nie istnieją kliniczne wskazania do częstszego monitorowania, enzymy wątrobowe należy oznaczyć przed rozpoczęciem leczenia, po upływie 1. miesiąca po rozpoczęciu leczenia, a następnie w odstępach trzymiesięcznych. Opisywano przemijające i odwracalne zwiększenie aktywności aminotransferaz. W wielu przypadkach wartości te mieściły się w zakresie normy i powracały do początkowego stanu podczas dalszego leczenia. Jednak w przypadku utrzymującego się klinicznie istotnego zwiększenia aktywności aminotransferaz należy rozważyć zmniejszenie dawki lub przerwanie leczenia.

#### ***Niewydolność nerek***

Niewydolność nerek różnego stopnia nie wpływa na farmakokinetykę izotretynoiny, dlatego izotretynoinę można stosować u pacjentów z niewydolnością nerek. Zaleca się jednak rozpoczęcie leczenia od małej dawki, którą następnie należy stopniowo zwiększać do maksymalnej dawki tolerowanej (patrz 4.2 „Dawkowanie i sposób podawania”).

#### ***Metabolizm lipidów***

Stężenie lipidów w surowicy (na czczo) należy oznaczać przed leczeniem, po upływie miesiąca po rozpoczęciu leczenia, a następnie w odstępach trzymiesięcznych, o ile nie jest wskazane częstsze monitorowanie. Zwiększone stężenia lipidów w surowicy zwykle powracają do normy po zmniejszeniu dawki lub zaprzestaniu leczenia; mogą także reagować na zmianę diety.

Izotretynoina może także powodować zwiększenie stężenia trójglicerydów w surowicy. Leczenie izotretynoiną należy przerwać, jeśli nie daje się wyrównać hipertrójglicydemii lub gdy wystąpią objawy zapalenia trzustki (patrz punkt 4.8 „Działania niepożądane”). Stężenia przekraczające 800 mg/dl lub 9 mmol/l mogą niekiedy prowadzić do wystąpienia ostrego zapalenia trzustki, które może spowodować zgon.

#### ***Zaburzenia żołądkowo-jelitowe***

Stosowanie izotretynoiny wiązało się w niektórych przypadkach z występowaniem chorób zapalnych jelit (w tym odcinkowego zapalenia jelita krętego) u pacjentów bez zaburzeń jelitowych w wywiadzie. W razie wystąpienia ciężkiej (krwotocznej) biegunki, należy natychmiast przerwać leczenie izotretynoiną.

#### ***Reakcje alergiczne***

Rzadko opisywano reakcje anafilaktyczne, w niektórych przypadkach występujące po uprzednim miejscowym leczeniu retinoidami. Niekiedy występowały skórne reakcje alergiczne. Donoszono o występowaniu ciężkich postaci alergicznego zapalenia naczyń, często przebiegającego z plamicą (siniaki i czerwone plamy) w obrębie kończyn i objawami pozaskórnymi. W przypadku występowania ciężkich reakcji alergicznych konieczne jest przerwanie leczenia i ścisłe monitorowanie pacjenta.

#### ***Pacjenci wysokiego ryzyka***

U pacjentów z cukrzycą, otyłością, nadużywających alkohol lub z zaburzeniami metabolizmu lipidów, którzy są leczeni izotretynoiną, konieczne może być częstsze kontrolowanie stężenia lipidów w surowicy i(lub) stężenia glukozy we krwi. Opisywano zwiększenie stężenia glukozy na czczo i rozpoznawano nowe przypadki cukrzycy podczas leczenia izotretynoiną.

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

Ze względu na ryzyko hiperwitaminozy A pacjenci nie powinni przyjmować jednocześnie witaminy A.

Opisywano przypadki łagodnego nadciśnienia wewnątrzczaszkowego (rzekomy guz mózgu) podczas jednoczesnego stosowania izotretynoiny i tetracyklin. Z tego powodu należy unikać równoczesnego

leczenia izotretynoiną i tetracyklinami (patrz punkt 4.3 „Przeciwwskazania” i punkt 4.4 „Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania”).

Nie powinno się prowadzić równoległego leczenia izotretynoiną i środkami przeciwtrądzikowymi o miejscowym działaniu keratolitycznym lub złuszczejącym, gdyż może wystąpić lokalne podrażnienie.

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

**W okresie ciąży bezwzględnie przeciwwskazane jest leczenie izotretynoiną (patrz punkt 4.3 „Przeciwwskazania”). Jeżeli pacjentka zajdzie w ciążę, pomimo zachowania wymaganych środków ostrożności podczas leczenia izotretynoiną lub w ciągu miesiąca po jego zakończeniu, istnieje znaczne ryzyko wystąpienia bardzo ciężkich wad rozwojowych u płodu.**

Do wad rozwojowych u płodu związanych ze stosowaniem izotretynoiny należą wady ośrodkowego układu nerwowego (wodogłowie, wady rozwojowe mózdzku, małogłowie), zniekształcenia twarzy, rozszczep podniebienia, wady ucha zewnętrznego (brak ucha zewnętrznego, małe zewnętrzne przewody słuchowe lub ich brak), wady oka (małocze), wady w obrębie układu sercowo-naczyniowego (wady rozwojowe wspólnego pnia tętniczego, takie jak: tetralogia Fallota, przełożenie wielkich naczyń, uszkodzenie przegrody), nieprawidłowości grasicy i przytarczyc. Częściej występują poronienia samoistne.

Jeżeli podczas leczenia izotretynoiną kobieta zajdzie w ciążę, należy przerwać leczenie, a pacjentkę skierować na konsultację do lekarza z doświadczeniem w dziedzinie teratologii, w celu zbadania i uzyskania porady.

#### Laktacja:

Izotretynoina jest związkem silnie lipofilnym, dlatego przenikanie izotretynoiny do mleka matki jest bardzo prawdopodobne. Biorąc pod uwagę potencjalne działania niepożądane u matki i dziecka, stosowanie izotretynoiny u kobiet w okresie karmienia piersią jest przeciwwskazane.

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

Podczas leczenia izotretynoiną odnotowano wiele przypadków pogorszenia widzenia w nocy; w rzadkich przypadkach ten objaw utrzymywał się po zakończeniu leczenia (patrz punkt 4.4 „Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania” i punkt 4.8 „Działania niepożądane”).

Ponieważ u niektórych pacjentów objawy te występowały nagle, pacjentów należy informować o możliwości wystąpienia takiego zaburzenia i ostrzegać, aby zachowali ostrożność podczas prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Były bardzo rzadkie doniesienia o objawach senności, zawrotów głowy i zaburzeń widzenia. Pacjenci powinni być ostrzegani, że w wypadku wystąpienia tych objawów nie powinni prowadzić pojazdów mechanicznych, obsługiwać urządzeń mechanicznych w ruchu lub brać udziału w tego typu zajęciach, w których wystąpienie powyższych objawów może narazić ich lub inne osoby na ryzyko.

#### 4.8 Działania niepożądane

Następujące objawy stanowią najczęściej opisywane działania niepożądane izotretynoiny: suchość błon śluzowych, np. warg, zapalenie warg, suchość błony śluzowej nosa, krwawienie z nosa, suchość oka (zapalenie spojówek), suchość skóry. Niektóre działania niepożądane, związane ze stosowaniem izotretynoiny, są zależne od dawki. Działania niepożądane są ogólnie odwracalne po zmianie dawki lub zaprzestaniu leczenia; w niektórych przypadkach utrzymują się po zakończeniu leczenia.

<i>Zakażenia:</i>	
Bardzo rzadko ( $\leq 1/10\ 000$ )	Zakażenia (skóry i błon śluzowych) bakteriami Gram-dodatnimi
<i>Zaburzenia krwi i układu chłonnego:</i>	
Bardzo często ( $\geq 1/10$ )	Niedokrwistość, przyspieszone OB, małopłytkowość, nadpłytkowość

Często ( $\geq 1/100$ , $< 1/10$ ) Bardzo rzadko ( $\leq 1/10\ 000$ )	Neutropenia Limfadenopatia
<i>Zaburzenia układu immunologicznego:</i> Rzadko ( $\geq 1/10\ 000$ , $< 1/1000$ )	Skórne reakcje alergiczne, reakcje anafilaktyczne, nadwrażliwość
<i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania:</i> Bardzo rzadko ( $\leq 1/10\ 000$ )	Cukrzyca, hiperurykemia
<i>Zaburzenia psychiczne:</i> Rzadko ( $\geq 1/10\ 000$ , $< 1/1000$ )  Bardzo rzadko ( $\leq 1/10\ 000$ )	Depresja, pogłębienie objawów depresji, skłonność do agresji, lęk, zmiany nastroju Zaburzenia zachowania, zaburzenia psychotyczne, myśli samobójcze, próby samobójcze, samobójstwo
<i>Zaburzenia układu nerwowego:</i> Często ( $\geq 1/100$ , $< 1/10$ ) Bardzo rzadko ( $\leq 1/10\ 000$ )	Bóle głowy Łagodne nadciśnienie wewnątrzczaszkowe, drgawki, senność, zawroty głowy.
<i>Zaburzenia oczu:</i> Bardzo często ( $\geq 1/10$ )  Bardzo rzadko ( $\leq 1/10\ 000$ )	Zapalenie powiek, zapalenie spojówek, suchość oczu, podrażnienie oczu Zaburzenia widzenia, niewyraźne widzenie, zaćma, ślepoty barw (niedobór widzenia kolorów), nietolerancja soczewek kontaktowych, zmętnienie rogówki, pogorszenie widzenia w ciemności, zapalenie rogówki, tarcza zastoinowa (objaw łagodnego nadciśnienia wewnątrzczaszkowego), światłowstręt
<i>Zaburzenia ucha i błędnika:</i> Bardzo rzadko ( $\leq 1/10\ 000$ )	Upośledzenie słuchu
<i>Zaburzenia naczyń:</i> Bardzo rzadko ( $\leq 1/10\ 000$ )	Zapalenie naczyń (na przykład zapalenie ziarniniakowe Wegenera, alergiczne zapalenie naczyń)
<i>Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia:</i> Często ( $\geq 1/100$ , $< 1/10$ )  Bardzo rzadko ( $\leq 1/10\ 000$ )	Krwawienie z nosa, suchość błony śluzowej nosa, zapalenie jamy nosowo-gardłowej Skurcz oskrzeli (szczególnie u pacjentów z astmą), chrypka
<i>Zaburzenia żołądkowo-jelitowe:</i> Bardzo rzadko ( $\leq 1/10\ 000$ )	Zapalenie okrężnicy, zapalenie jelita krętego, suchość gardła, krwotoki żołądkowo-jelitowe, biegunka krwotoczna i choroba zapalna jelita, nudności, zapalenie trzustki (patrz pkt. 4.4)
<i>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:</i> Bardzo często ( $\geq 1/10$ ) Bardzo rzadko ( $\leq 1/10\ 000$ )	Zwiększenie aktywności aminotransferaz (patrz pkt. 4.4) Zapalenie wątroby
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:</i> Bardzo często ( $\geq 1/10$ )  Rzadko ( $\geq 1/10\ 000$ , $< 1/1000$ ) Bardzo rzadko ( $\leq 1/10\ 000$ )	Zapalenie czerwieni warg, zapalenie skóry, suchość skóry, miejscowe złuszczenie naskórka, świąd, wysypka rumieniowa, nadwrażliwość skóry (ryzyko urazu w wyniku 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,



Nieznana*	zwiększona potliwość Rumień wielopostaciowy, zespół Stevensa-Johnsona i martwica toksyczno-rozplywna naskórka
<i>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej:</i>	
Bardzo często ( $\geq 1/10$ )	Bóle stawów, bóle mięśni, ból pleców (szczególnie u pacjentów w wieku dojrzewania)
Bardzo rzadko ( $\leq 1/10\ 000$ )	Zapalenie stawów, wapnica (zwapnienie więzadeł i ścięgien), przedwczesne zrastanie nasad kości długich, wyrośle kostne (hiperostoza), zmniejszenie gęstości kości, zapalenie ścięgien
<i>Zaburzenia nerek i dróg moczowych:</i>	
Bardzo rzadko ( $\leq 1/10\ 000$ )	Zapalenie kłębuszkowe nerek
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:</i>	
Bardzo rzadko ( $\leq 1/10\ 000$ )	Nadmierne tworzenie się ziarniny, złe samopoczucie
<i>Nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych:</i>	
Bardzo często ( $\geq 1/10$ )	Zwiększenie stężenia trójglicerydów we krwi, zmniejszenie stężenia lipoprotein o dużej gęstości
Często ( $\geq 1/100, < 1/10$ )	Zwiększenie stężenia cholesterolu we krwi, zwiększenie stężenia glukozy we krwi, krwimocz, białkomocz
Bardzo rzadko ( $\leq 1/10\ 000$ )	Zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej we krwi

Częstość występowania działań niepożądanych obliczono na podstawie zbiorczych danych klinicznych uzyskanych od 824 pacjentów oraz na podstawie danych uzyskanych po wprowadzeniu produktu do obrotu

\* częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych.

#### 4.9 Przedawkowanie

Izotretynoina jest pochodną witaminy A. Pomimo że ostra toksyczność izotretynoiny jest niewielka, w razie przypadkowego przedawkowania mogą pojawić się objawy hiperwitaminozy A. Zespół objawów ostrej toksyczności witaminy A obejmuje ciężki ból głowy, nudności, wymioty, senność, drażliwość i świąd. Podmiotowe i przedmiotowe objawy przypadkowego lub umyślnego przedawkowania izotretynoiny są przypuszczalnie podobne. Należy oczekiwać, że te objawy są odwracalne i powinny ustępować bez konieczności leczenia.

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwtrądzikowe do stosowania ogólnego  
Kod ATC: D10BA01

#### Mechanizm działania

Izotretynoina jest stereoisomerem kwasu all-trans-retynowego (tretynoiny). Dokładny mechanizm działania izotretynoiny nie został szczegółowo wyjaśniony. Ustalono jednak, że poprawa stanu klinicznego ciężkiego trądziku jest związana z hamowaniem aktywności gruczołów łojowych oraz potwierdzonym histologicznie zmniejszeniem wielkości gruczołów łojowych. Ponadto wykazano przeciwwapalne działanie izotretynoiny na skórę.

#### Skuteczność

Nadmierne rogowacenie wierzchniej warstwy naskórka w obrębie mieszka włosowego prowadzi do złuszczenia korneocytów do wnętrza kanalika i zatkania go przez keratynę i nadmiar łoju. W wyniku

tego dochodzi do powstania zaskórników i zmian zapalnych. Izotretynoina hamuje proliferację sebocytów i prawdopodobnie przywraca prawidłowy proces różnicowania komórek. Łój jest głównym substratem potrzebnym do wzrostu dla bakterii *Propionibacterium acnes*, dlatego zmniejszenie wydzielania łożu hamuje ich namnażanie się w obrębie przewodu 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, ponieważ nie ma dożylnych postaci leku. Ekstrapolacja wyników badań na psach wskazuje na dość niską i zmienną biodostępność ogólną. Jeżeli izotretynoina jest przyjmowana z posiłkiem, biodostępność wzrasta dwukrotnie w porównaniu do wartości po podaniu produktu na czczo.

### Dystrybucja

Izotretynoina ulega w dużym stopniu wiązaniu z białkami osocza, głównie albuminą (99,9%). Objętość dystrybucji izotretynoiny u człowieka nie została określona, ponieważ nie ma dożylnych postaci leku przeznaczonych do stosowania u ludzi. Dostępne dane o dystrybucji izotretynoiny do tkanek u ludzi są nieliczne. Stężenia izotretynoiny w naskórku są o połowę mniejsze niż stężenia w surowicy. Ze względu na słabe przenikanie izotretynoiny do krwinek czerwonych, stężenie izotretynoiny w surowicy jest około 1,7 razy większe niż w pełnej krwi.

### Metabolizm

Po podaniu doustnym izotretynoiny wyodrębniono trzy główne metabolity w surowicy: 4-oksoizotretynoinę, tretynoinę (kwas all-trans-retynowy) i 4-oksotretynoinę. Wykazano aktywność biologiczną tych metabolitów w kilku testach *in vitro*. W badaniu klinicznym wykazano, że 4-oksoizotretynoina ma istotne znaczenie dla działania izotretynoiny (zmniejszenie wydzielania łożu pomimo, że nie wpływa na stężenie izotretynoiny i tretynoiny w osoczu). Inne mniej ważne metabolity to produkty glukuronizacji. Głównym metabolitem jest 4-oksoizotretynoina, której stężenie w osoczu w stanie stacjonarym jest 2,5 razy większe niż stężenie związku macierzystego.

Izotretynoina i tretynoina (kwas all-trans-retynowy) ulegają odwracalnym wzajemnym przemianom (interkonwersja) i dlatego metabolizm tretynoiny jest powiązany z metabolizmem izotretynoiny. Szacuje się, że 20-30% dawki izotretynoiny ulega przemianom na drodze izomeryzacji.

Krażenie jelitowo-wątrobowe może odgrywać znaczącą rolę w farmakokinetyce izotretynoiny u człowieka. Badania metabolizmu *in vitro* wykazały, że kilka enzymów układu cytochromu CYP bierze udział w przekształcaniu izotretynoiny w 4-okso-izotretynoinę i tretynoinę. Żaden izoenzym nie odgrywa dominującej roli. Izotretynoina i jej metabolity nie wpływają znamienne na aktywność CYP.

### Wydalanie

Po podaniu doustnym znakowanej izotopem radioaktywnym izotretynoiny, w moczu i kale wykrywano w przybliżeniu równe części podanej dawki. Po doustnym podaniu izotretynoiny okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji niezmięnionej postaci leku u pacjentów z trądzikiem, wynosi średnio 19 godzin. Okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji 4-oksoizotretynoiny jest dłuższy i wynosi średnio 29 godzin.

Izotretynoina jest fizjologicznym retynoidem. Po upływie 2 tygodni od zakończenia terapii izotretynoiną uzyskuje się stężenia właściwe dla endogennych retynoidów.

### Farmakokinetyka w wybranych populacjach

Ponieważ izotretynoina jest przeciwwskazana u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby, dane dotyczące farmakokinetyki w tej grupie pacjentów są ograniczone. Niewydolność nerek nie zmniejsza w sposób istotny klirensu osoczewego izotretynoiny lub 4-oksoizotretynoiny.

### 5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

#### *Toksyczność ostra*

Toksyczność ostrą po podaniu doustnym izotretynoiny badano u różnych gatunków zwierząt. LD50 wynosi w przybliżeniu 2000 mg/kg mc. u królików, około 3000 mg/kg mc. u myszy i ponad 4000 mg/kg mc. u szczurów.

#### *Toksyczność przewlekła*

Długoterminowe badanie na szczurach (ponad 2 lata) w którym podawano izotretynoinę w dawkach 2, 8 i 32 mg/kg mc. na dobę, wykazało występowanie częściowej utraty sierści oraz zwiększenie stężenia trójglicerydów w osoczu w grupach, w których stosowano większą dawkę produktu. Zakres działań niepożądanych izotretynoiny u gryzoni przypomina działania niepożądane witaminy A. Nie obejmuje jednak masywnych zwapnień w tkankach i organach, obserwowanych po podaniu szczurom witaminy A. Zmiany w obrębie komórek wątrobowych, stwierdzone po stosowaniu witaminy A, nie występowały po stosowaniu izotretynoiny.

Wszystkie działania niepożądane stanowiące zespół hiperwitaminozy A, ustępowały samoistnie po odstawieniu izotretynoiny. Nawet u zwierząt doświadczalnych w złym stanie ogólnym stwierdzano w większości przypadków ustąpienie objawów w ciągu 1-2 tygodni.

#### *Działanie teratogenne*

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

Ze względu na działania teratogenne izotretynoiny, istnieją szczególne ograniczenia dotyczące jej stosowania u kobiet w wieku rozrodczym (patrz punkt 4.3 „Przeciwwskazania”, punkt 4.4 „Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania”, punkt 4.6 „Wpływ na płodność, ciążę i laktację”).

#### *Wpływ na płodność*

Izotretynoina przyjmowana przez mężczyzn w dawkach terapeutycznych nie wpływa na liczbę, ruchliwość i budowę komórek plemnikowych i nie zagraża tworzeniu się i rozwojowi zarodka.

#### *Działanie mutagenne*

Nie potwierdzono mutagennego ani karcynogennego działania izotretynoiny w badaniach *in vitro* i *in vivo* u zwierząt.

## 6. DANE FARMACEUTYCZNE

### 6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Olej sojowy oczyszczony, воск żółty, olej roślinny uwodorniony;

Skład otoczki kapsułki: żelatyna, glicerol, woda oczyszczona, żelaza tlenek czerwony (E172), żelaza tlenek żółty (E 172), tytanu dwutlenek (E 171) 25% w glicerolu.

Skład czarnego atramentu: Alkohol SDA 35, glikol propylenowy, żelaza tlenek czarny (E 172), poliwinylowy octanoftalan, woda, alkohol izopropylowy, makrogol, amonowy wodorotlenek.

### 6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

### 6.3 Okres ważności

3 lata

#### **6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu**

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu. Przechowywać opakowanie szczelnie zamknięte w celu ochrony przed światłem.

#### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Blister PVC/PE/PVDC/Aluminium, zawierający 30 kapsułek miękkich.

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

Po zakończeniu leczenia, wszystkie pozostałe kapsułki należy zwrócić do apteki.

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

Pierre Fabre Dermatologie  
45, Place Abel Gance  
92100 Boulogne  
Francja

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

14709

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

20.06.2008/

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