

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Izotek, 10 mg, kapsułki, miękkie

Izotek, 20 mg, kapsułki, miękkie

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda kapsułka miękka zawiera 10 mg izotretynoiny (*Isotretinoinum*).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu: olej sojowy oczyszczony, olej sojowy uwodorniony, olej sojowy częściowo uwodorniony.

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

Substancje pomocnicze o znanym działaniu: olej sojowy oczyszczony, olej sojowy uwodorniony, olej sojowy częściowo uwodorniony.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka, miękka

Izotek, 10 mg: kapsułki miękkie, owalne, czerwono-pomarańczowe (rozmiar 3).

Izotek, 20 mg: 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) odporne na odpowiednio przeprowadzone standardowe leczenie działającymi ogólnie lekami przeciwbakteryjnymi i lekami stosowanymi miejscowo.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

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.

Dzieci i młodzież

Izotek 10 mg i Izotek 20 mg nie jest wskazany do leczenia trądziku przed okresem dojrzwania i nie jest zalecany u dzieci w wieku poniżej 12 lat ze względu na brak danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa.

Dorośli, w tym młodzież i osoby w podeszłym wieku

Leczenie izotretynoiną należy rozpoczynać od dawki 0,5 mg/kg masy ciała (mc.) na dobę. Odpowiedź na leczenie izotretynoiną oraz niektóre zdarzenia 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 zaburzeniami czynności 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).

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 Cięży (patrz punkt 4.4).

Izotretynoina jest także przeciwwskazana u osób z nadwrażliwością na tę substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1. 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

Działanie teratogenne

Izotek 10 mg i Izotek 20 mg jest lekiem o silnym działaniu teratogennym u ludzi powodującym często występujące ciężkie i zagrażające życiu wady wrodzone.

Izotek 10 mg i Izotek 20 mg jest bezwzględnie przeciwwskazany do stosowania u:

- kobiet w ciąży
- kobiet w wieku rozrodczym, chyba że spełnione zostały wszystkie poniższe warunki Programu Zapobiegania Ciąży.

Program Zapobiegania Ciąży

Ten produkt leczniczy ma działanie TERATOGENNE.

Izotretynoina jest przeciwwskazana u kobiet w wieku rozrodczym, chyba że spełnione zostały wszystkie poniższe warunki 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).
- Możliwość zajścia w ciążę musi zostać oceniona dla wszystkich pacjentek.
- Pacjentka rozumie ryzyko działań teratogennych.
- Pacjentka rozumie konieczność ścisłej comiesięcznej obserwacji.
- Pacjentka rozumie i akceptuje konieczność stosowania skutecznej, nieprzerywanej antykoncepcji przez 1 miesiąc przed rozpoczęciem leczenia, w trakcie trwania leczenia i przez 1 miesiąc po zakończeniu leczenia. Należy stosować co najmniej jedną wysoce skuteczną (tzn. niezależną od użytkownika) metodę antykoncepcji, lub dwie uzupełniające się metody antykoncepcji zależne od użytkownika.
- Przy wyborze metody antykoncepcji należy w każdym przypadku wziąć pod uwagę indywidualne uwarunkowania, z uwzględnieniem ich omówienia z pacjentką, tak aby zapewnić jej zaangażowanie i stosowanie się do zaleceń dotyczących wybranych środków.
- Nawet jeśli u pacjentki nie występuje miesiączka, pacjentka musi przestrzegać wszystkich zaleceń w zakresie skutecznej antykoncepcji.
- Pacjentka jest poinformowana o potencjalnych konsekwencjach zajścia w ciążę, jest ich świadoma i rozumie konieczność szybkiej konsultacji z lekarzem w razie ryzyka zajścia w ciążę, lub podejrzenia, że jest w ciąży.
- Pacjentka rozumie i akceptuje konieczność regularnego poddawania się testom ciążowym przed leczeniem, w trakcie leczenia – optymalnie co miesiąc – oraz po 1 miesiącu od zakończenia leczenia.

- Pacjentka poświadcza, że zrozumiała zagrożenia i niezbędne środki ostrożności związane ze stosowaniem izotretynoiny.

Warunki te dotyczą również kobiet, które nie są obecnie aktywne seksualnie, chyba że lekarz wystawiający receptę na ten produkt leczniczy uzna, że istnieją jednoznaczne powody wskazujące, że nie ma ryzyka zajścia w ciążę.

Lekarz wystawiający receptę na ten produkt leczniczy powinien upewnić się, że:

- Pacjentka przestrzega wymagań dotyczących zapobiegania ciąży podanych powyżej i potwierdziła, że zrozumiała te zagadnienia.
- Pacjentka potwierdziła zapoznanie się z wyżej wymienionymi wymaganiami.
- Pacjentka rozumie, że musi konsekwentnie i prawidłowo stosować co najmniej jedną wysoce skuteczną (tzn. niezależną od użytkownika) metodę antykoncepcji, lub dwie uzupełniające się metody antykoncepcji zależne od użytkownika przez co najmniej 1 miesiąc przed rozpoczęciem leczenia, w trakcie trwania leczenia i przez 1 miesiąc po zakończeniu leczenia.
- Ujemny wynik testu ciążowego uzyskano przed leczeniem, w trakcie leczenia i po 1 miesiącu od zakończenia leczenia. Należy udokumentować terminy i wyniki testów ciążowych.

W przypadku zajścia w ciążę w trakcie leczenia izotretynołą, leczenie musi być przerwane, a pacjentkę należy skierować na badanie i po poradę do odpowiedniego lekarza doświadczonego w badaniu teratogenności.

Jeśli kobieta zajdzie w ciążę po zakończeniu leczenia, zachodzi wysokie ryzyko ciężkich i poważnych wad rozwojowych płodu. Ryzyko to utrzymuje się do czasu całkowitej eliminacji produktu, czyli do jednego miesiąca po zakończeniu leczenia.

Antykoncepcja

Pacjentkom należy przekazać wyczerpujące informacje na temat zapobiegania ciąży i skierować je w celu uzyskania porady w sprawie antykoncepcji, jeśli nie stosują one skutecznej antykoncepcji. Jeśli lekarz wystawiający receptę na ten produkt leczniczy nie ma kompetencji, aby udzielić takich informacji, pacjentkę należy skierować do odpowiedniego lekarza specjalisty.

Jako niezbędne minimum, pacjentki, które mogą zajść w ciążę muszą stosować co najmniej jedną wysoce skuteczną (tzn. niezależną od użytkownika) metodę antykoncepcji, lub dwie uzupełniające się metody antykoncepcji zależne od użytkownika przez co najmniej jeden miesiąc przed rozpoczęciem leczenia, w trakcie trwania leczenia i przez 1 miesiąc po zakończeniu leczenia izotretynołą, nawet w przypadku całkowitego braku miesiączek.

Przy wyborze metody antykoncepcji należy w każdym przypadku wziąć pod uwagę indywidualne uwarunkowania, z uwzględnieniem ich omówienia z pacjentką, tak aby zapewnić jej zaangażowanie i stosowanie się do zaleceń dotyczących wybranych środków.

Testy ciążowe

Zgodnie z miejscową praktyką, zalecane jest przeprowadzenie nadzorowanych przez personel medyczny testów ciążowych o minimalnej czułości 25 mIU/ml w sposób opisany poniżej.

Przed rozpoczęciem terapii

Co najmniej na jeden miesiąc po rozpoczęciu stosowania antykoncepcji oraz krótko (optymalnie na kilka dni) przed pierwszym przepisaniem produktu leczniczego, u pacjentki powinien być przeprowadzony test ciąży nadzorowany przez personel medyczny. Test ten powinien wykazać, że pacjentka nie jest w ciąży w momencie rozpoczęcia leczenia izotretynoiną.

Wizyty kontrolne

Wizyty kontrolne należy przeprowadzać w regularnych odstępach czasu, optymalnie co miesiąc. Należy ustalić konieczność przeprowadzania wielokrotnych comiesięcznych testów ciążowych zgodnie z lokalnymi praktykami, biorąc pod uwagę między innymi aktywność seksualną pacjentki, ostatnie cykle miesięczkowe (zaburzenia miesięczkowania, nieregularne miesięczkowanie lub całkowity brak miesiączek) oraz metodę antykoncepcji.

Jeśli jest to wskazane, kontrolne testy ciążowe należy przeprowadzić w dniu wizyty, podczas której lekarz przepisze produkt leczniczy lub w ciągu 3 dni przed tą wizytą.

Zakończenie leczenia

Miesiąc po zakończeniu leczenia, u kobiet należy wykonać końcowy test ciążowy.

Ograniczenia dotyczące przepisywania i wydawania produktu leczniczego

Kobietom w wieku rozrodczym należy optymalnie przepisywać Izotek 10 mg lub Izotek 20 mg w ilości ograniczonej do 30 dni leczenia, w celu zapewnienia regularnego odbywania wizyt kontrolnych, w tym testów ciążowych i monitorowania. Najlepiej, aby wykonanie testu ciążowego, wypisanie recepty i zrealizowanie recepty na Izotek 10 mg lub Izotek 20 mg nastąpiło tego samego dnia.

Comiesięczne wizyty kontrolne pozwalają zagwarantować regularne przeprowadzanie testów ciążowych i monitorowanie oraz upewnienie się, że pacjentka nie jest w ciąży przed otrzymaniem kolejnego cyklu kuracji.

Pacjenci płci męskiej

Dostępne dane sugerują, że poziom ekspozycji matki na produkt leczniczy Izotek 10 mg lub Izotek 20 mg zawarty w spermie pacjentów leczonych Izotek 10 mg lub Izotek 20 mg nie jest wystarczająco wysoki, aby był związany z teratogennym działaniem. Pacjenci płci męskiej powinni pamiętać, że nie wolno im dzielić się produktem leczniczym z żadną inną osobą, a szczególnie z kobietami.

Dodatkowe środki ostrożności

Pacjentów należy pouczyć, aby nigdy nie przekazywali tego produktu leczniczego innej osobie i aby zwrócili wszystkie nieużyte kapsułki farmaceucie po zakończeniu leczenia.

Pacjenci nie powinni być dawcami krwi w trakcie terapii i przez 1 miesiąc po zaprzestaniu przyjmowania izotretynoiny, z powodu potencjalnego zagrożenia dla płodu u pacjentki w ciąży otrzymującej transfuzję krwi.

Materiały edukacyjne

Aby pomóc w zapobieganiu ekspozycji płodu na działanie izotretynoiny lekarzom wypisującym receptę, farmaceutom i pacjentom, przedstawiciel podmiotu odpowiedzialnego udostępni materiały edukacyjne w celu zwiększenia skuteczności ostrzeżeń o teratogenności izotretynoiny, udzielenia porad na temat antykoncepcji przed rozpoczęciem terapii i poinformowania o konieczności przeprowadzania testów ciążowych.

Wszyscy pacjenci, zarówno mężczyźni, jak i kobiety, powinni otrzymać od lekarza wyczerpujące informacje na temat ryzyka teratogennego i rygorystycznych metod zapobiegania ciąży, które podano w Programie Zapobiegania Ciąży.

Zaburzenia psychiczne

U pacjentów leczonych izotretynoina (patrz punkt 4.8), zgłaszane były: depresja, nasilenie się depresji, lęk, skłonność do agresji, wahania nastroju, objawy psychotyczne oraz bardzo rzadko myśli samobójcze, próby samobójcze i samobójstwa (patrz punkt 4.8). 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. Jednak przerwanie podawania izotretynoiny może nie być wystarczające, aby złagodzić te objawy, dlatego konieczna może być dalsza ocena psychiatryczna lub psychologiczna.

Uprzedzenie rodziny lub przyjaciół o możliwości wystąpienia takich objawów, może być pomocne w rozpoznaniu pogorszenia się stanu zdrowia psychicznego.

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 izotretynoina 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 izotretynoina 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 złuszczącymi stosowanymi w leczeniu trądziku, ponieważ mogłoby wystąpić nadmierne podrażnienie skóry (patrz punkt 4.5).

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

Zgłaszano przypadki ciężkich reakcji skórnych związanych ze stosowaniem izotretynoiny po wprowadzeniu jej na rynek (np. rumień wielopostaciowy, zespół Stevensa-Johnsona, toksyczno-rozplywna 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.

Reakcje alergiczne

Rzadko zgłaszano przypadki reakcji anafilaktycznych, w niektórych przypadkach po uprzednim miejscowym stosowaniu retynoidów. Nieczęsto zgłaszano skórne reakcje alergiczne. Zgłaszano ciężkie przypadki alergicznego zapalenia naczyń często z plamicą (zasinienia i zaczerwienienia ogniskowe skóry) w obrębie kończyn oraz z innymi objawami niedotyczącymi skóry. W razie wystąpienia ciężkich reakcji alergicznych, należy przerwać leczenie i starannie obserwować pacjenta.

Zaburzenia oka

Suchość oczu, zmętnienie rogówki, pogorszenie widzenia w ciemnościach i zapalenie rogówki na ogół ustępuje po przerwaniu stosowania izotretynoiny. Notowano przypadki suchości oka, która nie ustępowała po zakończeniu leczenia. 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). W niektórych przypadkach, może to przebiegać z potencjalnie zagrażającym życiu rozpadem tkanki mięśniowej.

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.

U pacjentów narażonych na izotretynoinę notowano zapalenie stawów krzyżowo-biodrowych. W celu odróżnienia zapalenia stawów krzyżowo-biodrowych od innych przyczyn bólu pleców, u pacjentów z klinicznymi objawami zapalenia stawów krzyżowo-biodrowych może być konieczna dalsza ocena obejmująca badania obrazowe, takie jak rezonans magnetyczny. W przypadkach odnotowanych po wprowadzeniu produktu do obrotu, objawy związane z zapaleniem stawów krzyżowo-biodrowych słabły po przerwaniu stosowania produktu leczniczego Izotek 10 mg i Izotek 20 mg i zastosowaniu odpowiedniego leczenia.

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.

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.

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).

Należy unikać jednoczesnego podawania izotretynoiny z miejscowo działającymi środkami keratolicznymi lub złuszczającymi środkami przeciwtrądzikowymi, ponieważ może dojść do zwiększenia miejscowego podrażnienia (patrz punkt 4.4).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Stosowanie izotretynoiny w okresie ciąży jest bezwzględnie przeciwwskazane (patrz punkt 4.3). Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną antykoncepcję w trakcie i do jednego miesiąca po leczeniu. 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 mózdzku, małogłowie), zniekształcenia twarzy, rozszczep podniebienia, wady ucha zewnętrznego (brak ucha zewnętrznego, małe zewnętrzne przewody słuchowe lub ich brak), wady oka (małocoe), 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 izotretynołą 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 zdarzeń niepożądanych u dziecka narażonego przez mleko matki, stosowanie izotretynoiny w okresie karmienia piersią jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

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.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Izotek 10 mg i Izotek 20 mg może mieć potencjalny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Podczas leczenia izotretynołą 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 obsługiwanie maszyn.

Bardzo rzadko zgłaszano senność, zawroty głowy i zaburzenia widzenia. Należy ostrzec pacjentów, że w razie wystąpienia takich efektów, nie należy prowadzić pojazdów, obsługiwać maszyn ani brać udziału w jakichkolwiek innych działaniach, w których objawy te mogą stawiać siebie lub innych w niebezpieczeństwie.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

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

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W poniższej tabeli przedstawiono częstość występowania działań niepożądanych określonych w analizie zbiorczej z badań klinicznych z udziałem 824 pacjentów oraz danych uzyskanych po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu. Działania niepożądane są wymienione poniżej według klasyfikacji układów narządów MedDRA (SOC) i kategorii częstotliwości. Kategoria częstości jest określana jako: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 1: Tabelaryczna lista działań niepożądanych u pacjentów leczonych izotretynoiną

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nieznana*
Zakażenia				Zakażenia (skóry i błon śluzowych) bakteriami Gram-dodatnimi	
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Niedokrwistość, podwyższone OB., małopłytkowość, nadpłytkowość	Neutropenia		Limfadenopatia	
Zaburzenia układu immunologicznego			Reakcje anafilaktyczne, nadwrażliwość, Skórne reakcje alergiczne		
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania				Cukrzyca, hiperurykemia	
Zaburzenia psychiczne			Depresja, nasilenie objawów	Zaburzenia zachowania, zaburzenia psychiatryczne, myśli	

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nieznana*
			depresji, skłonność do agresji, lęk, zmiany nastroju	samobójcze, próby samobójcze, samobójstwo	
Zaburzenia układu nerwowego		Ból głowy		Łagodne nadciśnienie wewnątrzczaszkowe, drgawki, senność, zawroty głowy	
Zaburzenia oka	Zapalenie powiek, zapalenie spojówek, suche oko, podrażnienie oka			Niewyraźne widzenie, zaćma, ślepotą barw (niedobór widzenia kolorów), nietolerancja soczewek kontaktowych, zmętnienie rogówki, pogorszenie widzenia w ciemności, zapalenie rogówki, tarcza zastoinowa (objaw łagodnego nadciśnienia wewnątrzczaszkowego), światłowstręt, zaburzenia widzenia	
Zaburzenia ucha i błędnika				Upośledzenie słuchu	
Zaburzenia naczyniowe				Zapalenie naczyń (na przykład zapalenie ziarniniakowe Wegenera, alergiczne zapalenie naczyń)	
Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia		Krwawienie z nosa, suchość błony śluzowej nosa, zapalenie jamy nosowo-gardłowej		Skurcz oskrzeli (szczególnie u pacjentów z astmą), chrypka	
Zaburzenia żołądka i jelit				Zapalenie okrężnicy, zapalenie jelita krętego, suchość gardła, krwotoki żołądkowo-jelitowe, biegunka krwotoczna i choroba zapalna jelita, nudności, zapalenie trzustki (patrz punkt. 4.4)	

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nieznana*
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Zwiększenie aktywności aminotranferaz (patrz punkt. 4.4)			Zapalenie wątroby	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Zapalenie czerwieni warg, zapalenie skóry, suchość skóry, miejscowe złuszczenie się naskórka, świąd, wysypka rumieniowa, nadwrażliwość skóry (ryzyko urazu w wyniku tarcia)		Łysienie	Trądzik piorunujący, zaostrenie trądziku (nawrót trądziku), rumień (twarzy), wysypka, zaburzenia włosów, hirsutyzm, dystrofia paznokci, zanokcica, reakcje nadwrażliwości na światło, ziarniniak ropotwórczy, przebarwienia skóry, zwiększona potliwość	Rumień wielopostaciowy, zespół Stevensa-Johnsona, toksyczno-rozplywna martwica naskórka
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bóle stawów, bóle mięśni, ból pleców (szczególnie u dzieci i młodzieży)			Zapalenie stawów, wapnica (zwapnienie więzadeł i ścięgien), przedwczesne zrastanie nasad kości długich, wyrośle kostne (hiperostoza), zmniejszenie gęstości kości, zapalenie ścięgien	Rabdomioliza, Zapalenie stawów krzyżowo-biodrowych
Zaburzenia nerek i dróg moczowych				Zapalenie kłębuszkowe nerek	Zapalenie cewki moczowej
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi					Zaburzenia czynności seksualnych, w tym zaburzenia erekcji i zmniejszenie libido, Ginekomastia, suchość pochwy i sromu
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania				Nadmierne tworzenie się ziarniny, złe samopoczucie	
Nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych	Zwiększenie stężenia trójglicerydów we krwi, zmniejszenie stężenia lipoprotein o	Zwiększenie stężenia cholesterolu we krwi, zwiększenie stężenia glukozy we		Zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej we krwi	

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nieznana*
	dużej gęstości	krwi, krwimocz, białkomocz			

* nie może być określona na podstawie dostępnych danych

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem:

Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl> Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

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: Retinoidy do leczenia trądziku, 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 przeciwwzapalnie 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 dożylniej 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 dożylniej 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 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 - 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.

Krażenie 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 niezmięnionej 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 izotretynoina uzyskuje się stężenia właściwe dla endogennych retynoidów.

Farmakokinetyka leku w szczególnych grupach pacjentów

Zaburzenia czynności wątroby

Ze względu na ograniczone dane o właściwościach farmakokinetycznych leku w tej populacji pacjentów stosowanie izotretynoiny u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby jest przeciwwskazane.

Zaburzenia czynności nerek

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 LD₅₀ 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 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 ze szczególnymi wymaganiami (patrz punkt 4.3, punkt 4.4 oraz punkt 4.6).

Działanie mutagenne

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

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 (E172),
żelaza tlenek żółty (E172).

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

Wszelkie niewykorzystane kapsułki należy zwrócić farmaceutyce.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Bausch Health Ireland Limited
3013 Lake Drive
Citywest Business Campus
Dublin 24, D24PPT3
Irlandia

8. NUMER-Y POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

12350 – 10 mg
12349 – 20 mg

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 10.08.2006 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 03.06.2011 r.

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

28.03.2022