

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Actaven, 10 mg, kapsułki, miękkie

Actaven, 20 mg, kapsułki, miękkie

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Actaven 10 mg:

Każda kapsułka miękka zawiera 10 mg izotretynoiny.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

olej sojowy, czerwień koszenilowa (E124), sorbitol 5,3 mg (w przeliczeniu na suchą masę).

Actaven 20 mg:

Każda kapsułka miękka zawiera 20 mg izotretynoiny.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

olej sojowy, czerwień koszenilowa (E124), sorbitol 17 mg (w przeliczeniu na suchą masę).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka, miękka

Actaven, 10 mg: kapsułki miękkie żelatynowe w kolorze jasnioletowym, owalne, o wymiarach 10 mm x 7 mm zawierające żółty/pomarańczowy, nieprzezroczysty, lepki płyn.

Actaven, 20 mg: kapsułki miękkie żelatynowe w kolorze bordowym, owalne, o wymiarach 13 mm x 8 mm zawierające żółty/pomarańczowy, nieprzezroczysty, lepki płyn.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Ciężkie postaci trądziku (takie 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

Izotretynoina może być przepisywana jedynie przez lekarza mającego doświadczenie w stosowaniu działających ogólnie retinoidów w leczeniu ciężkich postaci trądziku i pełną wiedzę o ryzyku związanym ze stosowaniem izotretynoiny oraz wymogach dotyczących monitorowania pacjenta podczas stosowania leku.

##### Dorośli, w tym młodzież i pacjenci w podeszłym wieku:

Leczenie izotretynoina należy rozpoczynać od dawki 0,5 mg/kg masy ciała na dobę. Odpowiedź na leczenie izotretynoina oraz niektóre działania niepożądane zależą od dawki i różnią się u poszczególnych pacjentów. Dlatego podczas leczenia konieczne jest indywidualne dostosowanie dawkowania. Dla większości pacjentów dawka wynosi od 0,5 mg/kg mc. do 1 mg/kg mc. na dobę.

Częstość długotrwałej remisji oraz 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 będzie uzależniony od indywidualnej dawki dobowej. Zazwyczaj leczenie trwające 16 do 24 tygodni jest wystarczające do uzyskania remisji.

U większości pacjentów, objawy trądziku ustępują całkowicie po jednym cyklu leczenia. W przypadku wyraźnego nawrotu choroby można rozważyć powtórzenie cyklu leczenia izotretynoiną z zastosowaniem takiej samej dawki dobowej. 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 i młodzież

Izotretynoina nie jest wskazana w leczeniu trądziku przed okresem dojrzewania i nie jest zalecane jej stosowanie u dzieci w wieku poniżej 12 lat.

#### Pacjenci z nietolerancją leku

U pacjentów z ciężką nietolerancją na zalecaną dawkę leku, leczenie można kontynuować mniejszą dawką leku, co wiąże się 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.

#### Sposób podawania

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

### **4.3 Przeciwwskazania**

Izotretynoina jest przeciwwskazana u kobiet w ciąży lub 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 substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Actaven zawiera olej sojowy rafinowany i częściowo uwodorniony olej sojowy. Dlatego Actaven jest przeciwwskazany u pacjentów uczulonych na orzeszki ziemne lub soję.

Izotretynoina jest również przeciwwskazana u pacjentów:

- z niewydolnością wątroby
- ze znacznie zwiększonym stężeniem lipidów we krwi
- z hiperwitaminozą A
- przyjmujących jednocześnie tetracykliny (patrz punkt 4.5).

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

#### Program Zapobiegania Cięży

#### Ten produkt leczniczy jest TERATOGENNY

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

- 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, gdyby zaszła w ciążę.
- Pacjentka rozumie konieczność regularnej comiesięcznej kontroli lekarskiej.
- 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 leczenia. Pacjentka powinna stosować co najmniej jedną, a najlepiej dwie uzupełniające się metody antykoncepcji, w tym metodę barierową, na przykład prezerwatywę lub diafragmę.
- Nawet, jeśli u pacjentki nie występują miesiączki, pacjentka musi przestrzegać wszystkich zaleceń w zakresie skutecznej antykoncepcji.
- Pacjentka jest zdolna do stosowania skutecznych metod antykoncepcji.
- Pacjentka została poinformowana i jest świadoma potencjalnych konsekwencji zajścia w ciążę i rozumie konieczność natychmiastowego zgłoszenia się do lekarza w razie ryzyka zajścia 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, która wskazuje na to, że rozumie zagrożenia i konieczność zachowania środków ostrożności związanych z leczeniem izotretynoiną.

Wymagania te dotyczą także kobiet, które obecnie 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 upewnić się, że:

- Pacjentka przestrzega opisanych powyżej wymagań dotyczących zapobiegania ciąży oraz oświadczyła, że zrozumiała je odpowiednio.
- Pacjentka zna wymienione powyżej wymagania.
- Pacjentka stosowała co najmniej na 1 miesiąc przed rozpoczęciem leczenia przynajmniej jedną, a najlepiej dwie metody skutecznej antykoncepcji, w tym metodę barierową i będzie je nadal stosować podczas całego okresu leczenia izotretynoiną oraz co najmniej przez 1 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

Pacjentki muszą otrzymać szczegółowe informacje dotyczące metod zapobiegania ciąży i jeżeli nie stosują skutecznej antykoncepcji, należy je kierować po poradę 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 barierową. Antykoncepcję należy kontynuować, przez co najmniej 1 miesiąc po zakończeniu przyjmowania izotretynoiny nawet, jeśli pacjentka nie miesiączkuje.

#### Testy ciążowe

Stosownie do lokalnej praktyki, zaleca się przeprowadzanie, pod nadzorem lekarza, testów ciążowych, z czułością co najmniej 25 mIU/ml, w pierwszych trzech dniach cyklu miesięczkowego, w sposób opisany poniżej.

#### Przed rozpoczęciem leczenia

Aby wykluczyć możliwość ciąży u pacjentki przed rozpoczęciem stosowania środków antykoncepcyjnych, należy przeprowadzić wstępny test ciążowy pod nadzorem lekarza a datę i wynik

testu należy odnotować w dokumentacji. Termin wykonania testu ciążowego u pacjentek z nieregularnymi miesiączkami należy ustalić uwzględniając aktywność seksualną pacjentek a 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, należy także przeprowadzić test ciążowy pod nadzorem lekarza, jeżeli jednak 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 izotretynoimą.

#### *Wizyty kontrolne w czasie leczenia*

Wizyty kontrolne powinny być wyznaczane co 28 dni. Potrzebę przeprowadzania co miesiąc testów ciążowych ustala się stosownie do lokalnej praktyki, biorąc pod uwagę aktywność seksualną pacjentki oraz wywiad dotyczący ostatnich cykli miesiączkowych (nieprawidłowe krwawienia miesiączkowe, brak cyklu miesiączkowego, całkowity brak miesiączek). O ile będzie to 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 izotretynoimą należy przeprowadzić u pacjentki test ciążowy, w celu wykluczenia ciąży u pacjentki.

#### 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 stopień narażenia partnerki na nasienie mężczyzny przyjmującego izotretynoinę nie jest tak istotny, aby izotretynoina mogła działać teratogennie.

Mężczyznom należy przypomnieć, że nie wolno im dzielić się produktem leczniczym z inną osobą, szczególnie płci żeńskiej.

#### Dodatkowe środki ostrożności

Należy poinformować pacjentów o tym, że produktu leczniczego nie wolno nigdy przekazywać innym osobom, a po zakończeniu leczenia nieużyte kapsułki należy zwrócić do apteki.

Podczas leczenia i w okresie jednego miesiąca po zakończeniu przyjmowania izotretynoiny pacjenci nie powinni być dawcami krwi, ponieważ istnieje potencjalne ryzyko uszkodzenia płodu, w przypadku, gdyby krew przetoczono 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, podkreślenia znaczenia antykoncepcji przed rozpoczęciem leczenia oraz dostarczenia wskazówek na temat potrzeby wykonywania testów ciążowych.

Lekarz powinien przekazać wszystkim pacjentom, zarówno mężczyznom jak i kobietom, pełną informację dotyczącą ryzyka działania teratogennego izotretynoiny i udzielić dokładnych wyjaśnień dotyczących metod zapobiegania ciąży, określonych w Programie Zapobiegania Ciąży.

#### Zaburzenia psychiczne

U pacjentów przyjmujących izotretynoinę opisywano depresję, zaostrzenie objawów depresyjnych, lęk, skłonność do agresji, zmiany nastroju, objawy psychotyczne oraz bardzo rzadko myśli samobójcze, próby samobójcze i samobójstwa (patrz punkt 4.8). Podczas stosowania izotretynoiny u pacjentów z depresją w wywiadzie należy zachować szczególną ostrożność, a wszyscy pacjenci powinni być monitorowani pod kątem objawów depresji i w razie potrzeby kierowani na odpowiednie leczenie. Niemniej jednak przerwanie leczenia izotretynoiną może nie być wystarczające do złagodzenia objawów i dlatego może być konieczna dokładna ocena psychiatry lub psychologa.

#### Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Na początku leczenia niekiedy obserwuje się zaostrzenie objawów trądziku, ale zwykle ustępuje ono, pomimo kontynuowania leczenia, w ciągu 7–10 dni i przeważnie nie ma konieczności zmiany dawkowania izotretynoiny.

Należy unikać ekspozycji na intensywne promieniowanie słoneczne lub promieniowanie ultrafioletowe. Jeśli to konieczne, należy zastosować produkty zawierające filtry UV o dużej wartości współczynnika ochrony przed światłem, co najmniej 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, ponieważ występuje wówczas ryzyko powstawania blizn hipertroficznycch o nietypowym umiejscowieniu oraz rzadziej pozapalnych przebarwień lub odbarwień w leczonych miejscach skóry. Co najmniej do 6 miesięcy po zakończeniu leczenia izotretynoiną należy unikać depilacji z użyciem wosku, z uwagi na ryzyko nadmiernego złuszczenia naskórka.

Należy unikać jednoczesnego stosowania izotretynoiny z podawanymi miejscowo lekami keratolitycznymi lub produktami leczniczymi złuszczącymi stosowanymi w leczeniu trądziku, ponieważ mogłoby wystąpić nadmierne podrażnienie skóry (patrz punkt 4.5).

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.

Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zgłaszano przypadki ciężkich reakcji skórnych (np. rumienia wielopostaciowego, zespołu Stevensa-Johnsona i toksyczno-rozplywnej martwicy) związanych ze stosowaniem izotretynoiny. Ponieważ takie zdarzenia mogą być trudne do odróżnienia od innych reakcji skórnych, które mogą wystąpić (patrz punkt 4.8), pacjentów należy uprzedzić o objawach przedmiotowych i podmiotowych i objąć ścisłą obserwacją w zakresie ciężkich reakcji skórnych. Jeśli podejrzewana jest ciężka reakcja skórna, należy przerwać leczenie izotretynoiną.

#### Reakcje alergiczne

Rzadko zgłaszano przypadki reakcji anafilaktycznych, w niektórych przypadkach po uprzednim miejscowym stosowaniu retinoidów. Niezbyt często zgłaszano skórne reakcje alergiczne. Zgłaszano wystąpienie ciężkich przypadków alergicznego zapalenia naczyń, często z plamicą (siniaki i czerwone plamy) w obrębie kończyn oraz z innymi objawami, które nie dotyczą skóry. W razie wystąpienia ciężkich reakcji alergicznych, należy przerwać leczenie i poddać pacjenta uważnej obserwacji.

#### Zaburzenia oka

Suchość oczu, zmętnienie rogówki, pogorszenie widzenia w ciemnościach i zapalenie rogówki na ogół ustępują po przerwaniu leczenia. Suchość oczu można łagodzić stosując maść nawilżającą do oczu lub aplikując preparat zastępujący łzy. Może wystąpić nietolerancja na soczewki kontaktowe i może być konieczne noszenie okularów przez pacjenta podczas leczenia.

Ponadto zgłaszano osłabienie widzenia w ciemnościach, które u niektórych pacjentów pojawiała się nagle (patrz punkt 4.7). Pacjentów z zaburzeniami widzenia należy kierować na konsultację do lekarza 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 z nich dotyczyła pacjentów przyjmujących jednocześnie tetracykliny (patrz punkty 4.3 i 4.5). Objawy przedmiotowe i podmiotowe łagodnego nadciśnienia wewnątrzczaszkowego obejmują: 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 izotretynołą.

#### Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Należy kontrolować aktywność enzymów wątrobowych przed leczeniem, po upływie 1 miesiąca po rozpoczęciu leczenia, a następnie co 3 miesiące, o ile nie będzie 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. W przypadku utrzymującego się klinicznie istotnego zwiększenia aktywności aminotransferaz, należy rozważyć zmniejszenie dawki lub zaprzestanie leczenia izotretynołą.

#### Niewydolność nerek

Zaburzenia czynności nerek i niewydolność nerek nie mają wpływu na właściwości farmakokinetyczne izotretynoiny. Dlatego lek można stosować u pacjentów z niewydolnością nerek. Niemniej jednak zaleca się 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 od rozpoczęcia 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 leczenia oraz po zmianie diety.

Stosowanie izotretynoiny wiązało się ze zwiększeniem stężeń triglicerydów w osoczu. Należy zaprzestać leczenia izotretynołą, 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. Pacjenci, u których występuje ciężka biegunka (krwotoczna) powinni natychmiast przerwać przyjmowanie izotretynoiny.

#### Pacjenci z grupy wysokiego ryzyka

U pacjentów z cukrzycą, otyłych, u alkoholików lub u pacjentów z zaburzeniami metabolizmu lipidów, leczonych izotretynołą, 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 izotretynołą.

#### Nietolerancja fruktozy

Actaven zawiera sorbitol. Pacjenci z rzadkimi zaburzeniami typu nietolerancji fruktozy nie powinni stosować tego produktu leczniczego.

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

Pacjentom nie wolno jednocześnie przyjmować leków zawierających witaminę A ze względu na ryzyko hiperwitaminozy A.

Zgłaszano przypadki łagodnego nadciśnienia wewnątrzczaszkowego (rzekomy guz mózgu) podczas jednoczesnego stosowania izotretynoiny i tetracyklin. Dlatego też należy unikać jednoczesnego stosowania izotretynoiny z tetracyklinami (patrz punkt 4.3 i 4.4).

Należy unikać jednoczesnego stosowania izotretynoiny z podawanymi miejscowo lekami keratolitycznymi lub złuszczącymi produktami leczniczymi stosowanymi w leczeniu trądziku, ponieważ może nasilić się podrażnienie skóry (patrz punkt 4.4).

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

##### Ciąża

**Stosowanie izotretynoiny w okresie ciąży jest BEZWZGŁĘDNIE 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 płodu, które są związane z ekspozycją na izotretinoinę należą wady ośrodkowego układu nerwowego (wodogłowie, zniekształcenie/nieprawidłowości mózdzku, małogłowie), zniekształcenia twarzy, rozszczep podniebienia, wady ucha zewnętrznego (brak ucha zewnętrznego, małe zewnętrzne przewody słuchowe lub ich brak), wady oka (małocze), wady układu krążenia (wady rozwojowe wspólnego pnia tętniczego, takie jak tetralogia Fallota, przełożenie wielkich naczyń, defekty przegrody), wady grasicy i przytarczyc. Dodatkowo, częściej występują poronienia samoistne.

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

##### Karmienie piersią

Izotretinoina jest związkiem silnie lipofilnym, dlatego jest bardzo prawdopodobne, że przenika do mleka ludzkiego. Ze względu na ryzyko występowania działań niepożądanych u dziecka wskutek ekspozycji na mleko matki, stosowanie izotretynoiny w okresie karmienia piersią jest przeciwwskazane.

##### Płodność

Izotretinoina 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

Podczas leczenia izotretinoiną 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 i obsługiwanie maszyn.

Rzadko zgłaszano występowanie senności, zawrotów głowy oraz zaburzeń widzenia. Należy ostrzec pacjentów, że w przypadku pojawienia się tych objawów nie powinni oni prowadzić pojazdów,

obsługiwać maszyn, ani brać udziału w innych czynnościach, w czasie wykonywania których opisane objawy mogłyby narazić ich lub inne osoby na ryzyko.

#### 4.8 Działania niepożądane

##### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Występowanie niektórych działań niepożądanych jest związane dawką izotretynoiny. Objawy niepożądane na ogół ustępują po zmianie dawki lub zaprzestaniu leczenia, niektóre mogą jednak utrzymywać się po zakończeniu leczenia. Następujące działania niepożądane najczęściej zgłaszano podczas stosowania izotretynoiny: suchość błon śluzowych np. warg (zapalenie czerwieni warg), błony śluzowej nosa (krwawienia z nosa) i oczu (zapalenie spojówek), suchość skóry.

##### Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Częstość występowania działań niepożądanych określono w analizie zbiorczej z badań klinicznych z udziałem 824 pacjentów oraz danych uzyskanych po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu i przedstawiono je w tabeli poniżej. Działania niepożądane wymienione poniżej zostały pogrupowane według układów i narządów, których dotyczyły oraz częstości występowania zgodnie z systemem MeDRA. Kategorie częstości zostały zdefiniowane jako: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

<i>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</i>	
Bardzo rzadko	zakażenia (skóry i błon śluzowych) bakteriami Gram-dodatnimi
<i>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</i>	
Bardzo często	niedokrwistość, podwyższone OB, małopłytkowość, nadpłytkowość
Często	neutropenia
Bardzo rzadko	limfadenopatia
<i>Zaburzenia układu immunologicznego</i>	
Rzadko	skórne reakcje alergiczne, reakcje anafilaktyczne, nadwrażliwość
<i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</i>	
Bardzo rzadko	cukrzyca, hiperurykemia
<i>Zaburzenia psychiczne</i>	
Rzadko	depresja, pogłębienie objawów depresji, skłonność do agresji, lęk, zmiany nastroju
Bardzo rzadko	zaburzenia zachowania, zaburzenia psychotyczne, myśli samobójcze, próby samobójcze, samobójstwo
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>	
Często	ból głowy
Bardzo rzadko	łagodne nadciśnienie wewnątrzczaszkowe, drgawki, senność
<i>Zaburzenia oka</i>	
Bardzo często	zapalenie powiek, zapalenie spojówek, suche oko, podrażnienie oka
Bardzo rzadko	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
<i>Zaburzenie ucha i błędnika</i>	
Bardzo rzadko	zaburzenie słuchu
<i>Zaburzenie naczyniowe</i>	
Bardzo rzadko	zapalenie naczyń (na przykład: zapalenie ziarniniakowe Wegenera, alergiczne zapalenie naczyń)
<i>Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia</i>	



Często	krwawienie z nosa, suchość błony śluzowej nosa, zapalenie jamy nosowo-gardłowej
Bardzo rzadko	skurcz oskrzeli (szczególnie u pacjentów z astmą), chrypka
<i>Zaburzenie żołądka i jelit</i>	
Bardzo rzadko	zapalenie okrężnicy, zapalenie jelita krętego, suchość gardła, krwotoki żołądkowo-jelitowe, biegunka krwotoczna i zapalenie jelita, nudności, zapalenie trzustki (patrz punkt. 4.4)
<i>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</i>	
Bardzo często	zwiększenie aktywności aminotransferaz (patrz punkt. 4.4)
Bardzo rzadko	zapalenie wątroby
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>	
Bardzo często	zapalenie czerwieni warg, zapalenie skóry, suchość skóry, miejscowe złuszczenie się naskórka, świąd, wysypka rumieniowa, nadwrażliwość skóry (ryzyko urazu w wyniku tarcia)
Rzadko	łysienie
Bardzo rzadko	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-rozplywna martwica naskórka
<i>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe tkanki łącznej</i>	
Bardzo często	bóle stawów, bóle mięśni, ból pleców (szczególnie u pacjentów w wieku dojrzewania)
Bardzo rzadko	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	kłębuszkowe zapalenie nerek
<i>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</i>	
Częstość nieznana	Zaburzenia czynności seksualnych, w tym zaburzenia erekcji i zmniejszenie libido
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i>	
Bardzo rzadko	nadmierne tworzenie się ziarniny, złe samopoczucie
<i>Badania diagnostyczne</i>	
Bardzo często	zwiększenie stężenia trójglicerydów we krwi, zmniejszenie stężenia lipoprotein o dużej gęstości
Często	zwiększenie stężenia cholesterolu we krwi, zwiększenie stężenia glukozy we krwi, krwimocz, białkomocz
Bardzo rzadko	zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej we krwi

#### 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, e-mail: [ndl@urpl.gov.pl](mailto:ndl@urpl.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 lub 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: D10BA01

#### Mechanizm działania

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

Dokładny mechanizm działania izotretynoiny nie jest jeszcze szczegółowo wyjaśniony, ale stwierdzono, że poprawa obrazu klinicznego w przebiegu ciężkiego trądziku jest związana z hamowaniem aktywności gruczołów łojowych oraz histologicznie potwierdzonym zmniejszeniem gruczołów łojowych. Co więcej 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 ostatecznie zmian zapalnych. Izotretynoina hamuje proliferację komórek łojowych i w przebiegu trądziku działa w taki sposób, że odtwarza prawidłowy proces różnicowania się tych komórek. Łój jest głównym substratem sprzyjającym rozwojowi bakterii *Propionibacterium acnes*. Zmniejszenie jego wydzielania hamuje 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 izotretynoiny przeznaczonej do stosowania u ludzi, jednak ekstrapolacja wyników uzyskanych w doświadczeniach na psach wskazuje na niewielką i zmienną układową biodostępność. Biodostępność leku, gdy jest podawany z pokarmem jest dwa razy większa niż jego biodostępność, gdy jest podawany na czczo.

#### Dystrybucja

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

loju, 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 retinoidem występującym fizjologicznie. Po upływie dwóch tygodni po zakończeniu leczenia izotretynoina uzyskuje się stężenia właściwe dla endogennych retinoidów.

#### Farmakokinetyka w szczególnych grupach pacjentów

Ponieważ stosowanie izotretynoiny u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby jest przeciwwskazane, dostępne są ograniczone dane o właściwościach farmakokinetycznych leku w tej populacji pacjentów. 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<sub>50</sub> wynosiła około 2 000 mg/kg mc., u myszy około 3 000 mg/kg mc., a u szczurów ponad 4 000 mg/kg mc.

#### Toksyczność przewlekła

Długotrwałe badanie na szczurach przez ponad 2 lata (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 ale nie obserwuje się jednak takich masywnych zwapnień tkanek i narządów, jak u szczurów, którym podawano witaminę A.

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

#### Działanie teratogenne

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

Ze względu na działanie teratogenne izotretynoiny, jej stosowanie u kobiet w wieku rozrodczym wiąże się z pewnymi wymaganiami (patrz punkty 4.3, 4.4 i 4.6).

#### Działanie mutagenne

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

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Olej sojowy, oczyszczony  
all-rac- $\alpha$ -Tokoferol (E 307)  
Disodu edetynian dwuwodny  
Butylohydroksyanizol (BHA E 320)  
Olej sojowy (częściowo uwodorniony)  
Olej roślinny uwodorniony  
Wosk żółty

#### Otoczka kapsułki:

*10 mg, kapsułki*

Żelatyna  
Glicerol  
Sorbitol  
Woda oczyszczona  
Czerwień koszenilowa (E 124)  
Żelaza tlenek czarny (E 172)  
Tytanu dwutlenek (E 171)

*20 mg, kapsułki*

Żelatyna  
Glicerol  
Sorbitol  
Woda oczyszczona  
Czerwień koszenilowa (E 124)  
Indygotyna, lak (E 132)  
Tytanu dwutlenek (E 171)

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

3 lata

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

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

Blistry PVC/PVDC/Aluminium.

Wielkości opakowań: 10, 20, 30, 60, 90 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 specjalnych wymagań.

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

Actavis Group PTC ehf.  
Reykjavíkurvegi 76-78  
220 Hafnarfjörður  
Islandia

**8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

10 mg: 21632  
20 mg: 21633

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 23.12.2013  
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia:

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

19.10.2017