

## 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

Tretoskin, 20 mg, kapsułki miękkie

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

Substancja pomocnicza: olej sojowy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułki miękkie.

### 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

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

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

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 działania niepożądane zależą od dawki i różnią się u poszczególnych pacjentów. Z tego względu podczas terapii konieczne jest indywidualne dostosowanie dawki leku. Dla większości pacjentów odpowiednia dawka wynosi od 0,5 mg/kg mc. do 1 mg/kg mc. na dobę.

Długotrwała remisja oraz odsetek nawrotów choroby zależą bardziej od całkowitej podanej dawki niż od czasu leczenia lub dawki dobowej. Wykazano, że przekroczenie dawki skumulowanej leku 120–150 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.

#### Stosowanie u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek

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

#### Stosowanie u dzieci

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

#### Stosowanie u pacjentów nietolerujących 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, 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 Ciąża i laktacja).

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

Izotretynoina jest również przeciwwskazana u pacjentów:

- z nadwrażliwością na izotretynoinę, olej sojowy (orzeszki ziemne lub soję) lub którykolwiek ze składników preparatu,
- 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**

Tretoskin jest lekiem o silnym działaniu teratogennym u ludzi powodującym często występujące ciężkie i zagrażające życiu wady wrodzone.

#### **Tretoskin jest bezwzględnie przeciwwskazany do stosowania u:**

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

#### ***Program Zapobiegania Cięży***

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, nieprzerwanej 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 została poinformowana o potencjalnych konsekwencjach zajścia w ciążę, jest ich świadoma oraz 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, iż 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 rozumiała te zagrożenia.
- 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.

Jeżeli 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 ciążowy nadzorowany przez personel medyczny. Test ten powinien wykazać, że pacjentka nie jest w ciąży w momencie rozpoczęcia leczenia izotretynołą.

### Wizyty kontrolne

Wizyty kontrolne należy przeprowadzać w regularnych odstępach czasu, optymalnie co miesiąc. Należy ustalić konieczność przeprowadzenia 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 terapii

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

## **Ograniczenia dotyczące przepisywania i wydawania leku**

Kobietom w wieku rozrodczym należy optymalnie przepisywać Tretoskin 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 Tretoskin 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 Tretoskin zawarty w spermie pacjentów leczonych Tretoskinem 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 farmaceutyczne 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 terapii niekiedy obserwuje się zaostrzenie objawów trądziku. Zwykle ustępuje ono, pomimo kontynuowania leczenia, w ciągu 7 – 10 dni. Przeważnie nie ma potrzeby zmiany dawkowania izotretynoiny.

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

U pacjentów przyjmujących izotretynoinę oraz w okresie do 5-6 miesięcy po zakończeniu terapii należy unikać agresywnej chemicznej dermabrazji oraz leczenia skóry laserem. 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 preparatami złuszczącymi stosowanymi w leczeniu trądziku, ponieważ mogłoby wystąpić nadmierne podrażnienie skóry.

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.

Po wprowadzeniu leku do obrotu zgłaszano przypadki ciężkich reakcji skórnych (np. rumień wielopostaciowy, zespół Stevensa-Johnsona, toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka)

związanych ze stosowaniem izotretynoiny. Ponieważ zmiany te mogą być trudne do odróżnienia od innych reakcji skórnych, które mogą wystąpić (patrz punkt 4.8) należy poinformować pacjentów o możliwych objawach i starannie obserwować pod kątem wystąpienia ciężkich reakcji skórnych. Jeśli podejrzewa się wystąpienie ciężkiej reakcji skórnej należy przerwać stosowanie izotretynoiny.

### **Zaburzenia oka**

Suchość oczu, zmętnienie rogówki, pogorszenie widzenia w ciemnościach i zapalenie rogówki na ogół ustępuje po przerwaniu stosowania izotretynoiny. Suchość spojówek można łagodzić stosując maść nawilżającą do oczu albo preparat zastępujący łzy. Może wystąpić nietolerancja na soczewki kontaktowe, co oznacza, że podczas leczenia pacjent musi nosić okulary.

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

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

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

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

### **Łagodne nadciśnienie wewnątrzczaszkowe**

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

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

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

### **Niewydolność nerek**

Zaburzenia czynności nerek i niewydolność nerek nie mają wpływu na właściwości farmakokinetyczne izotretynoiny, dlatego 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. Opisywano związek między stosowaniem izotretynoiny a zwiększeniem stężeń trójglicerydów w osoczu. Należy zaprzestać

leczenia izotretynoiną, jeżeli nie udaje się osiągnąć odpowiedniego stężenia trójglicerydów w osoczu lub kiedy występują objawy zapalenia trzustki (patrz punkt 4.8). Stężenia trójglicerydów ponad 800 mg/dl lub 9 mmol/l mogą wystąpić w przebiegu ostrego zapalenia trzustki, które może prowadzić do zgonu.

### **Zaburzenia żołądkowo-jelitowe**

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

### **Reakcje alergiczne**

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

### **Pacjenci z grupy dużego ryzyka**

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

### **Informacja o niektórych składnikach preparatu Tretoskin**

Olej sojowy może powodować reakcje alergiczne.

Jeśli u pacjenta występuje uczulenie na orzeszki ziemne lub soję, nie należy stosować tego leku

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

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

Należy unikać jednoczesnego stosowania izotretynoiny z podawanymi miejscowo lekami keratolitycznymi lub preparatami złuszczącymi stosowanymi w leczeniu trądziku, ponieważ mogłoby wystąpić nadmierne podrażnienie skóry (patrz punkt 4.4).

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

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

### Ciąża:

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

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

**Jeżeli podczas leczenia izotretynoiną kobieta zajdzie w ciążę, leczenie musi być przerwane.**

Pacjentkę należy skierować do lekarza specjalizującego się (lub mającego doświadczenie) w dziedzinie teratologii, w celu przeprowadzenia badań i uzyskania porady.

#### Laktacja:

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

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

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

Bardzo rzadko opisywano senność, zawroty głowy i zaburzenia widzenia. Należy ostrzec pacjentów, że w razie wystąpienia takich objawów, nie powinni prowadzić pojazdów, obsługiwać maszyn ani brać udziału w innych rodzajach aktywności, gdzie w przypadku wystąpienia tych objawów mogą narazić siebie lub innych na niebezpieczeństwo.

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

#### **4.8. Działania niepożądane**

Do działań niepożądanych najczęściej zgłaszanych podczas stosowania izotretynoiny należą: suchość błon śluzowych, np. warg, zapalenie warg, suchość błony śluzowej nosa, krwawienia z nosa, suchość oka, zapalenie spojówek, suchość skóry. Niektóre działania niepożądane izotretynoiny zależą od dawki. Działania niepożądane na ogół ustępują po zmianie dawki lub zaprzestaniu leczenia, niektóre mogą jednak utrzymywać się po zakończeniu leczenia.

	Bardzo często (≥ 1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)	Rzadko (≥1/10 000 do <1/1000)	Bardzo rzadko (<10 000)	Częstość nieznana*
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze				zakażenia skóry i błon śluzowych wywołane przez bakterie Gram-dodatnie	
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	niedokrwistość , przyspieszone OB, małopłytkowość, nadpłytkowość	neutropenia		limfadenopatia	
Zaburzenia układu immunologicznego			alergiczne reakcje skórne, reakcje anafilaktyczne, nadwrażliwość		
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania				cukrzyca, hiperurykemia	



Zaburzenia psychiczne			depresja, nasilenie objawów depresji, skłonność do agresji, lęk, zmiany nastroju	zaburzenia zachowania, zaburzenia psychotyczne, myśli samobójcze, próby samobójcze, samobójstwo	
Zaburzenia układu nerwowego		ból głowy		łagodne nadciśnienie wewnątrzczaszkowe, drgawki, senność, zawroty głowy	
Zaburzenia oka	zapalenie powiek, zapalenie spojówek, suchość oka, podrażnienie oka			zaburzenia widzenia, nieostre widzenie, zaćma, ślepota barw (zaburzenia widzenia barw), nietolerancja soczewek kontaktowych, zmętnienie rogówki, pogorszenie widzenia w ciemności, zapalenie rogówki, obrzęk tarczy nerwu wzrokowego (objaw łagodnego nadciśnienia wewnątrzczaszkowego), światłowstręt	
Zaburzenia ucha i błędnika				upośledzenie słuchu	
Zaburzenia naczyń				zapalenie naczyń (np. ziarniniak Wegenera, alergiczne zapalenie naczyń)	
Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia		krwawienia z nosa, suchość błony śluzowej		skurcz oskrzeli (szczególnie u pacjentów chorych na astmę), chrypka	

		nosa, zapalenie jamy nosowo- gardłowej			
Zaburzenia żołądka i jelit				zapalenie okrężnicy, zapalenie jelita krętego, suchość błony śluzowej gardła, krwotoki z przewodu pokarmowego, krwawa biegunka i choroba zapalna jelit, nudności, zapalenie trzustki (patrz: punkt 4.4)	
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	zwiększona aktywność aminotransfera z (patrz: punkt 4.4)			zapalenie wątroby	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	zapalenie czerwieni warg, zapalenie skóry, suchość skóry, miejscowe złuszczenie skóry, świąd, wysypka rumieniowa, kruchość skóry (ryzyko urazu w wyniku tarcia)		łysienie	trądzik piorunujący, zaostrenie objawów trądziku (nawrót trądziku), rumień (twarzy), osutka, zaburzenia włosów, hirsutyzm, dystrofia paznokci, zanokcica, reakcje nadwrażliwości na światło, ziarniniak ropotwórczy, przebarwienie skóry, zwiększona potliwość	rumień wielopostaci owy, zespół Stevensa- Johnsona, toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka
Zaburzenia mięśniowo- szkieletowe i tkanki łącznej	bóle stawów, bóle mięśni, bóle pleców zwłaszcza u młodzieży)			zapalenie stawów, wapnica (zwapnienia więzadeł i	

				ścięgien), przedwczesne kostnienie chrząstek nasadowych, wyośle kostne (nadmierne kostnienie), zmniejszenie gęstości kości, zapalenie ścięgien	
Zaburzenia nerek i dróg moczowych				kłębuszkowe zapalenie nerek	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania				nadmierne tworzenie ziarniny, złe samopoczucie	
Badania diagnostyczne	zwiększone stężenie trójglicerydów we krwi, zmniejszone stężenie lipoprotein o dużej gęstości	zwiększone stężenie cholesterolu we krwi, zwiększone stężenie glukozy we krwi, krwiomocz, białkomocz		zwiększona aktywność fosfokinazy kreatynowej we krwi	
Zaburzenia układu rozdroczego i piersi					zaburzenia czynności seksualnych, w tym zaburzenia erekcji i zmniejszenie libido, ginekomasti a

\*nie może być określona na podstawie dostępnych danych

Częstość występowania działań niepożądanych została obliczona z puli danych z badań klinicznych z udziałem 824 pacjentów oraz po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu.

#### 4.9. Przedawkowanie

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

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

## 5.1. Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwtrądzikowe do stosowania ogólnego  
Kod ATC: D 10 BA 01

### Mechanizm działania

Izotretynoina jest stereoizomerem kwasu all-trans-retinowego (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 stwierdzono, że izotretynoina działa przeciwzapalnie na skórę.

### Skuteczność

Nadmierne rogowacenie nabłonkowej wyściółki cebulek włosowych i gruczołów łojowych prowadzi do łuszczenia się korneocytów do przewodu kanalika oraz jego zablokowania przez keratynę i nadmierną ilość łoju. W wyniku tego dochodzi do powstania zaskórników i 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 dożylnego 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 dożylnego izotretynoiny przeznaczonej do stosowania u ludzi. Jest niewiele danych dotyczących dystrybucji izotretynoiny do tkanek u ludzi. Stężenia izotretynoiny w naskórku są o połowę mniejsze niż w surowicy krwi. Ze względu na słabą penetrację izotretynoiny do krwinek czerwonych, stężenie izotretynoiny w osoczu krwi jest około 1,7 razy większe niż w pełnej krwi.

### Metabolizm

Po podaniu doustnym izotretynoiny w osoczu krwi wyodrębniono trzy główne metabolity: 4-oksoizotretynoinę, tretynoinę (kwas all-trans-retinowy) i 4-oksotretynoinę. W testach *in vitro* wykazano aktywność biologiczną tych metabolitów. W badaniu klinicznym wykazano, że 4-oksoizotretynoina jest istotnym elementem aktywności izotretynoiny (zmniejszenie wydzielania łoju, pomimo tego, że nie ma wpływu na stężenie izotretynoiny i tretynoiny w osoczu). Do innych, mniej ważnych metabolitów, należą glukuroniany. 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 retinowy) 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 układu cytochromu P450. 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 w postaci niezmienionej u pacjentów z trądzikiem wynosił średnio 19 godzin. Okres półtrwania 4-oksoizotretynoiny w końcowej fazie eliminacji jest dłuższy, wynosi średnio 29 godzin.

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

#### Farmakokinetyka leku w szczególnych grupach pacjentów

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

### **5.3. Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

#### **Toksyczność po podaniu jednorazowym**

Toksyczność ostrą po podaniu doustnym izotretynoiny badano na różnych gatunkach zwierząt. U królików LD<sub>50</sub> wynosiła około 2000 mg/kg mc., u myszy – około 3000 mg/kg mc., a u szczurów ponad 4000 mg/kg mc.

#### **Toksyczność po podaniu wielokrotnym**

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

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

#### Działanie teratogenne

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

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

#### Wpływ na płodność

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

#### Działanie mutagenne

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

mutagennego ani karcynogennego.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1. Wykaz substancji pomocniczych**

#### Zawartość kapsułki:

olej sojowy rafinowany  
wosk żółty  
olej sojowy uwodorniony  
olej sojowy częściowo uwodorniony.

#### Otoczka kapsułki:

żelatyna  
glicerol 99,5%  
tytanu dwutlenek (E171)  
żelaza tlenek czerwony (E 172)  
żelaza tlenek żółty (E 172).

### **6.2. Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3. Okres ważności**

2 lata.

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

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

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

Blistry z folii PVC/PE/PVDC/Aluminium w tekturowym pudełku.

30 szt. – 3 blistry po 10 kapsułek miękkich w tekturowym pudełku  
60 szt. – 6 blistrów po 10 kapsułek miękkich w tekturowym pudełku  
100 szt. – 10 blistrów po 10 kapsułek miękkich w tekturowym pudełku

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

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

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

Vitama S.A.  
ul. Bonifraterska 17  
00-203 Warszawa

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

12053

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 06.02.2006 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 02.03.2011

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

11.03.2019 r.