

▼ 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.

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Sotret, 10 mg, kapsułki, miękkie

Sotret, 20 mg, kapsułki, miękkie

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Sotret, 10 mg:

Każda kapsułka zawiera 10 mg izotretynoiny.

Sotret, 20 mg:

Każda kapsułka zawiera 20 mg izotretynoiny.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:
zawiera olej sojowy uwodorniony.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka, miękka

Produkt leczniczy Sotret 10 mg to owalne, jasnoróżowe, nieprzezroczyste, żelatynowe kapsułki miękkie z nadrukowanym czarnym jadalnym tuszem symbolem „RR”, o długości około $9,30 \pm 0,5$ mm i szerokości $6,60 \pm 0,5$ mm, zawierające pomarańczową, oleistą zawiesinę.

Produkt leczniczy Sotret 20 mg to owalne, pomarańczowe do czerwono-pomarańczowych, nieprzezroczyste, żelatynowe kapsułki miękkie z nadrukowanym czarnym jadalnym tuszem symbolem „RR”, o długości około $13,20 \pm 0,5$ mm i szerokości $7,80 \pm 0,5$ mm, zawierające pomarańczowo-żółtą, oleistą zawiesinę.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Ciężkie postacie trądziku (jak trądzik guzkowy lub skupiony, lub trądzik, który może powodować trwale bliznowacenie), które nie odpowiadają na leczenie lekami przeciwbakteryjnymi o działaniu ogólnoustrojowym i lekami do stosowania miejscowego.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Produkt leczniczy Sotret powinien być przepisywany jedynie przez lekarza mającego doświadczenie w zakresie stosowania retynoidów o działaniu ogólnoustrojowym, w pełni rozumiejących ryzyko związane z leczeniem izotretynołą i wymagania w zakresie monitorowania pacjentów.

Stosowanie u dzieci i młodzieży

Produktu leczniczego Sotret nie należy stosować w leczeniu trądziku przed pokwitaniem i ani u dzieci w wieku poniżej 12 lat, ze względu na brak danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania.

Dorośli, w tym młodzież i osoby w podeszłym wieku

Leczenie izotretynołą należy rozpocząć od dawki 0,5 mg/kg masy ciała/dobę. Odpowiedź na terapię izotretynołą i występowanie niektórych z działań niepożądanych zależą od dawki i różnią się osobniczo. Z tego powodu należy dostosować dawkę indywidualnie. U większości pacjentów zalecana dawka początkowa wynosi 0,5-1,0 mg/kg mc./ na dobę.

Długotrwała remisja i częstość nawrotów choroby są ściślej związane z podaną dawką całkowitą, niż czasem trwania leczenia lub dawką dobową. Nie wykazano istotnych korzyści stosując skumulowaną dawkę przekraczającą 120-150 mg/kg masy ciała. Czas trwania leczenia zależy od indywidualnej dawki dobowej. Do osiągnięcia remisji zwykle wystarcza cykl terapii trwający od 16 do 24 tygodni.

U większości pacjentów całkowite ustąpienie objawów uzyskuje się po pojedynczym cyklu leczenia. W przypadku wyraźnego nawrotu objawów choroby, kolejny cykl leczenia można rozważyć stosując tą samą dawkę dobową i dawkę skumulowaną. Ustępowanie objawów trądziku można obserwować do 8 tygodni po zakończeniu terapii, dalsze leczenie należy rozważyć po upływie tego okresu.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

U pacjentów z ciężką niewydolnością nerek należy rozpocząć leczenie od mniejszej dawki (np. 10 mg na dobę). Dawkę należy następnie zwiększać do 1 mg/kg m.c./dobę lub do momentu osiągnięcia maksymalnej tolerowanej dawki (patrz punkt 4.4).

Pacjenci z nietolerancją

U pacjentów, u których wystąpiła ciężka nietolerancja, leczenie może być kontynuowane mniejszymi dawkami, czego konsekwencją jest dłuższy czas terapii i zwiększone ryzyko nawrotu choroby. W celu osiągnięcia jak największej skuteczności u tych pacjentów produkt leczniczy powinien być podawany w największej tolerowanej dawce.

Sposób podawania

Produkt leczniczy Sotret powinien być przyjmowany doustnie z posiłkiem.

Kapsułki należy przyjmować raz lub dwa razy na dobę. Nie należy żuć kapsułki.

4.3 Przeciwwskazania

Izotretynoina jest przeciwwskazana u kobiet ciężarnych lub karmiących piersią (patrz punkt 4.6).

Produkt leczniczy Sotret jest przeciwwskazany u kobiet, które mogą zajść w ciążę, chyba że spełnione zostały wszystkie warunki Programu Zapobiegania Ciąży (patrz punkt 4.4).

Sotret jest również przeciwwskazany u pacjentów z nadwrażliwością na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1. Produkt ten zawiera olej sojowy, i uwodorniony i częściowo uwodorniony, dlatego jest przeciwwskazany u pacjentów uczulonych na orzeszki ziemne lub soję.

Izotretynoina jest również przeciwwskazana u pacjentów:

- z niewydolnością wątroby;
- z nadmiernie zwiększonym stężeniem tłuszczów we krwi;
- z hiperwitaminozą A;
- leczonych jednocześnie tetracyklinami (patrz punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Działanie teratogenne

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

Sotret 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 zostały spełnione wszystkie poniższe warunki Programu Zapobiegania Ciąży:

- Pacjentka ma ciężką postać trądziku (trądzik guzkowy lub skupiony, lub trądzik, który może powodować trwałe bliznowacenie), które nie odpowiadają na leczenie lekami przeciwbakteryjnymi o działaniu ogólnoustrojowym i lekami do stosowania miejscowego (patrz punkt 4.1, „Wskazania do stosowania”).
- 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, 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 pacjentka nie miesiączkuje, musi przestrzegać wszystkich zaleceń w zakresie skutecznej antykoncepcji.
- Pacjentka jest 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 poświadczona, że zrozumiała zagrożenia i niezbędne środki ostrożności związane ze stosowaniem izotretinoiny.

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 zrozumiała 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 izotetinoią, 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 izotretinoią, 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 izotretinoią.

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 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 produkt leczniczy Sotret 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 produkt leczniczy Sotret 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 Sotret zawarty w spermie pacjentów leczonych Sotretem 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 oraz, aby zwrócili farmaceutycie wszelkie niewykorzystane kapsułki 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 pacjentki w ciąży otrzymującej transfuzję krwi.

Materiały edukacyjne

Aby pomóc w zapobieganiu ekspozycji płodu na działanie izotretynoiny lekarzom wypisującym receptę, farmaceutom i pacjentom, podmiot odpowiedzialny udostępni materiały edukacyjne w celu zwiększenia skuteczności ostrzeżeń o teratogenności produktu leczniczego Sotret, udzielenia porad na temat antykoncepcji przed rozpoczęciem terapii tym produktem i poinformowania o konieczności przeprowadzania testów ciążowych.

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

Zaburzenia psychiczne

U pacjentów leczonych izotretinoiną (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

W początkowym może sporadycznie wystąpić ciężkie zaostrzenie objawów, które ustępuje podczas leczenia, zwykle w ciągu kolejnych 7-10 dni i zazwyczaj nie jest konieczna zmiana dawki.

Należy unikać ekspozycji na działanie silnego promieniowania słonecznego lub promieniowania UV. Tam gdzie jest to konieczne należy zastosować preparat ochronny o wysokim współczynniku ochrony przed światłem, co najmniej o wartości SPF 15.

U pacjentów otrzymujących izotretynoinę, przez 5-6 miesięcy po zaprzestaniu leczenia, należy unikać agresywnej chemicznej dermabrazji i terapii laserowej ze względu na ryzyko wystąpienia blizn w obszarach nietypowych, a rzadziej przebarwień pozapalnych lub hipopigmentacji w obszarach leczonych. Należy unikać usuwania włosów woskiem u pacjentów leczonych izotretynoiną przez co najmniej 6 miesięcy po zakończeniu leczenia, ze względu na ryzyko usunięcia naskórka.

Należy unikać równoczesnego podawania izotretynoiny ze środkami keratolitycznymi lub złuszczącymi stosowanymi miejscowo, ponieważ mogą one zwiększyć miejscowe podrażnienie (patrz punkt 4.5).

Pacjenci powinni być poinformowani o konieczności stosowania po rozpoczęciu leczenia kremu lub mlecza nawilżającego skórę i balsamu do ust, ponieważ izotretynoina może powodować wysuszenie skóry i ust.

Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zgłaszano ciężkie reakcje skórne [(np. rumień wielopostaciowy (ang. *erythema multiforme*, *EM*), zespół Stevensa-Johnsona (ang. *Stevens-Johnson Syndrome*, *SJS*) i toksyczną nekrolizę naskórka (ang. *toxic epidermal necrolysis*, *TEN*)] związane z zastosowaniem izotretynoiny. Reakcje te mogą być trudne do odróżnienia od innych reakcji skórnych (patrz punkt 4.8), dlatego należy uprzedzić pacjentów o ich objawach i ściśle monitorować pod kątem wystąpienia ostrej reakcji skórnej. Jeżeli istnieje podejrzenie ostrej reakcji skórnej, należy przerwać leczenie.

Reakcje alergiczne

Rzadko zgłaszano reakcje anafilaktyczne, w niektórych przypadkach wystąpiły po wcześniejszej ekspozycji na retynoidy stosowane miejscowo. Reakcje alergiczne skóry są zgłaszane niezbyt często. Zgłaszano ciężkie przypadki alergicznego zapalenia naczyń, często z plamicą (siniaki i czerwone linie) na kończynach, z innymi objawami, które nie dotyczyły skóry. Ciężkie reakcje alergiczne wymagają przerwania leczenia i ścisłego monitorowania.

Zaburzenia oka

Uczucie suchości oka, zmętnienie rogówki, osłabienie zdolności widzenia w nocy i zapalenie rogówki, zwykle ustępują po przerwaniu leczenia. Uczucie suchości oka może być łagodzone przez stosowanie maści do oczu lub tzw. sztucznych łez. Może wystąpić nietolerancja soczewek kontaktowych, co wymaga noszenia okularów.

U niektórych pacjentów zanotowano również nagle osłabienie zdolności widzenia w nocy (patrz punkt 4.7). Pacjenci, u których występują zaburzenia widzenia, powinni zostać skierowani do okulisty. Konieczne może być zakończenie leczenia izotretynoiną.

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

U pacjentów otrzymujących izotretynoinę, szczególnie bardzo aktywnych fizycznie notowano bóle mięśniowe, bóle stawów i zwiększoną aktywność kinazy fosfokreatynowej w surowicy krwi (patrz punkt 4.8). W niektórych sytuacjach może to prowadzić do potencjalnie zagrażających życiu przypadków rabdomiolizy.

Po kilku latach leczenia zaburzonej keratynizacji bardzo dużymi dawkami izotretynoiny, odnotowano zmiany w strukturze kości, w tym przedwczesne zamknięcie nasady kości, hiperostozę, zwapnienie ścięgien i więzadeł. U tych pacjentów dawki, czas trwania leczenia i dawka skumulowana, znacznie przewyższały dawki zalecane w leczeniu trądziku.

Łagodne nadciśnienie wewnątrzczaszkowe

Leczenie izotretynoiną, było związane z wystąpieniem przypadków łagodnego nadciśnienia wewnątrzczaszkowego, przy czym część tych przypadków dotyczyła pacjentów jednocześnie przyjmujących tetracykliny (patrz punkty 4.3 i 4.5). Objawy przedmiotowe i podmiotowe obejmują ból głowy, nudności i wymioty, zaburzenia widzenia i obrzęk tarczy nerwu wzrokowego. Pacjenci, u których pojawiły się te objawy, powinni natychmiast przerwać stosowanie izotretynoiny.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Przed rozpoczęciem, po upływie 1 miesiąca od rozpoczęcia leczenia, a następnie co 3 miesiące, należy kontrolować aktywność enzymów wątrobowych, chyba że zalecono częstsze monitorowanie. Zgłaszano przemijające i odwracalne zwiększenie aktywności transaminaz. W wielu przypadkach zmiany te znajdowały się w dopuszczalnym zakresie i aktywności enzymów wątrobowych i wróciły do poziomu wyjściowego podczas dalszego leczenia. Jednakże w przypadku utrzymującego się istotnego klinicznie zwiększenia aktywności transaminaz, należy rozważyć zmniejszenie dawki lub przerwanie leczenia.

Niewydolność nerek

Niewydolność nerek nie wpływa na farmakokinetykę izotretynoiny. Dlatego izotretynoina może być podawana pacjentom z niewydolnością nerek. Zaleca się jednak, aby zacząć od małej dawki i zwiększać do najwyższej tolerowanej (patrz punkt 4.2).

Metabolizm tłuszczów

Przed rozpoczęciem, 1 miesiąc po rozpoczęciu leczenia, a następnie co 3 miesiące, należy wykonać oznaczenie stężenia lipidów w surowicy krwi, chyba że wskazane jest częstsze monitorowanie. Zwiększone stężenie tłuszczów w surowicy krwi zwykle powraca do dopuszczalnego stężenia po zmniejszeniu dawki, po przerwaniu leczenia lub po zmianie diety.

Leczeniu izotretynoiną towarzyszyło zwiększenie stężenia trójglicerydów w osoczu krwi. Należy przerwać stosowanie izotretynoiny, jeśli nie można kontrolować hipertrójglicydemii na dopuszczalnym poziomie lub występują objawy zapalenia trzustki (patrz punkt 4.8). Stężenia ponad 800 mg/dl lub 9 mmol/L są czasami związane z ostrym zapaleniem trzustki, które może zagrażać życiu.

Zaburzenia żołądka i jelit

Stosowanie izotretynoiny jest związane z zapaleniem jelit (w tym miejscowego zapalenia jelita krętego) u pacjentów bez zaburzeń jelitowych w wywiadzie. Jeśli zostanie zaobserwowana ciężka biegunka (krwotoczna), należy natychmiast przerwać stosowanie izotretynoiny.

Pacjenci z grupy wysokiego ryzyka

U pacjentów z cukrzycą, otyłością, alkoholizmem lub zaburzeniami metabolizmu tłuszczów leczonych izotretynoiną konieczne mogą być częstsze kontrole stężenia tłuszczów w surowicy krwi i/lub stężenia glukozy we krwi. Podczas leczenia izotretynoiną rozpoznawano zwiększone stężenie cukru we krwi na czczo oraz nowe przypadki cukrzycy.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Pacjenci nie powinni przyjmować jednocześnie witaminy A z powodu ryzyka wystąpienia hiperwitaminozy A.

Zgłaszano przypadki łagodnego nadciśnienia wewnątrzczaszkowego (guza rzekomego mózgu) przy jednoczesnym stosowaniu izotretynoiny i tetracyklin. Z tego względu należy unikać jednoczesnego leczenia tetracyklinami (patrz punkt 4.3 i 4.4).

Należy unikać równoczesnego podawania izotretynoiny ze środkami keratolitycznymi lub złuszczejącymi stosowanymi miejscowo, ponieważ mogą one zwiększyć miejscowe podrażnienie (patrz punkt 4.4).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Podawanie izotretynoiny w ciąży jest bezwzględnie przeciwwskazane (patrz punkt 4.3). Kobiety, które mogą zajść w ciążę muszą stosować skuteczną antykoncepcję w trakcie i przez 1 miesiąc po zakończeniu leczenia. Jeśli pomimo zastosowania środków antykoncepcyjnych w trakcie leczenia lub miesiąc po przerwaniu leczenia produktem Sotret pacjentka zajdzie w ciążę, istnieje znaczne ryzyko bardzo ciężkich wad rozwojowych płodu.

Wady rozwojowe płodu związane z ekspozycją na izotretynoinę obejmują nieprawidłowości ośrodkowego układu nerwowego (wodogłowie, wady rozwojowe/nieprawidłowości mózdzku, mikrocefalia), zniekształcenie twarzy, rozszczep podniebienia, nieprawidłowości ucha zewnętrznego (brak ucha zewnętrznego, małe przewody słuchowe zewnętrzne lub ich brak), nieprawidłowości oka (małocze) nieprawidłowości sercowo-naczyniowe (wady stożka i pnia tętniczego, takie jak tetralogia Fallota, przełożenie dużych naczyń, wady przegrody), nieprawidłowości grasicy oraz nieprawidłowości przytarczyc. Stwierdzono również zwiększoną częstość występowania samoistnych poronień.

Jeśli kobieta leczona produktem izotretynoina zajdzie w ciążę, należy przerwać leczenie i skierować pacjentkę do lekarza ze specjalizacją lub doświadczeniem w dziedzinie teratologii w celu przeprowadzenia oceny i uzyskania porady.

Karmienie piersią

Izotretynoina jest substancją silnie lipofilną. Z tego powodu bardzo prawdopodobne jest jej przenikanie do mleka kobiecego. Z powodu potencjalnego ryzyka działań niepożądanych u dziecka narażonego na działanie izotretynoiny zawartej w mleku matki, stosowanie produktu Sotret jest przeciwwskazane u matek karmiących piersią (patrz punkt 4.3).

Płodność

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy Sotret może wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

W trakcie leczenia wystąpiły przypadki silnego osłabienia zdolności widzenia w nocy. Objawy te rzadko utrzymywały się po zakończeniu terapii (patrz punkt 4.4 i 4.8). Objawy te pojawiały się u niektórych pacjentów nagle, dlatego należy poinformować pacjentów o możliwości ich wystąpienia i przestrzec, aby zachowali ostrożność podczas prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu.

Bardzo rzadko zgłaszano senność, zawroty głowy i zaburzenia widzenia. Należy poinformować pacjentów, że jeśli występują u nich takie objawy, nie powinni prowadzić pojazdów, obsługiwać maszyn ani wykonywać żadnej innej czynności, która może powodować zagrożenie dla niego lub innych osób.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Niektóre działania niepożądane są związane z zastosowaną dawką izotretynoiny. Działania niepożądane zazwyczaj ustępują po zmianie dawki lub przerwaniu leczenia, jednakże niektóre mogą utrzymywać się po zakończeniu terapii. Najczęściej zgłaszane działania niepożądane: suchość skóry, suchość błony śluzowej np. ust (zapalenie czerwieni wargowej), błony śluzowej nosa (krwawienie z nosa) i oczu (zapalenie spojówek).

Lista działań niepożądanych

W poniższej tabeli zestawiono częstość występowania działań niepożądanych wyliczonych na podstawie zsumowanych danych z badań klinicznych obejmujących 824 pacjentów i po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu. Wszystkie działania niepożądane zostały wymienione zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA oraz według częstości występowania. Zastosowane kategorie częstości to: 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 ($< 1/10\ 000$) i częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy, działania niepożądane są przedstawione wg częstości występowania.

Tabela 1 Zestawienie działań niepożądanych u pacjentów leczonych izotretynoina

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nieznana*
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze				Zakażenia (skóry i błon śluzowych) bakteriami Gram-dodatnimi	
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Małopłytkowość, niedokrwistość, trombocytoza, podwyższone OB	Neutropenia		Limfadenopatia	
Zaburzenia układu immunologicznego			Reakcje anafilaktyczne, nadwrażliwość, reakcja alergiczna skóry		
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania				Cukrzyca, hiperurykemia	

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nieznana*
Zaburzenia psychiczne			Depresja, nasilenie objawów depresji, skłonność do agresji, lęk, zmiany nastroju.	Samobójstwo, próby samobójcze, myśli samobójcze, zaburzenia psychiatryczne, zaburzenia zachowania	
Zaburzenia układu nerwowego		Ból głowy		Łagodne nadciśnienie wewnątrzczaszkowe -we, drgawki, senność, zawroty głowy	
Zaburzenia oka	Zapalenie powiek, zapalenie spojówek, uczucie suchego oka, podrażnienie oczu			Obrzęk naczynioruchowy (jako objaw łagodnego nadciśnienia wewnątrzczaszkowego), zaćma, daltonizm (zaburzone postrzeganie kolorów), nietolerancja soczewek kontaktowych, zmętnienie rogówki, osłabienie zdolności widzenia w nocy, zapalenie rogówki, światłowstręt, zaburzenia widzenia, niewyraźne widzenie.	
Zaburzenia ucha i błędnika				Zaburzenia słuchu	
Zaburzenia naczyniowe				Zapalenie naczyń (na przykład ziarniniakowatość Wegenera, alergiczne zapalenie naczyń)	

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nieznana*
Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia		Zapalenie jamy nosowo-gardłowej, krwawienia z nosa, suchość błony śluzowej nosa		Skurcz oskrzeli (szczególnie u pacjentów z astmą), chrypka, suchość gardła	
Zaburzenia żołądka i jelit				Zapalenie jelit, zapalenie jelita grubego, krętego, zapalenie trzustki, krwawienie z przewodu pokarmowego, biegunka krwotoczna, nudności (patrz punkt 4.4)	
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Zwiększenie aktywności aminotransferaz (patrz punkt 4.4)			Zapalenie wątroby	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Świąd, wysypka rumieniowata, zapalenie skóry, zapalenie czerwieni wargowej, zajady, sucha skóra, miejscowe złuszczenie, wrażliwa skóra (ryzyko urazu w wyniku otarć)		Łysienie	Trądzik piorunujący, zaostrzenie trądziku (nawrót trądziku), rumień (twarzy), wysypka, zaburzenia wzrostu włosów, hirsutyzm, dystrofia paznokci, zanokcica, nadwrażliwość na światło, ziarniak ropotwórczy, nadmierna pigmentacja skóry, nadmierna potliwość	rumień wielopostaciowy, zespół Stevensa-Johnsona, toksyczno-rozplywna martwica naskórka
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bóle stawów, ból mięśni, ból pleców (szczególnie u dzieci i młodzieży)			Zapalenie stawów, silne wapnienie (zwapnienie więzadeł i ścięgien), przedwczesne zrastanie nasad kości, egzostoza (hiperostoza), zmniejszona gęstość kości, zapalenie ścięgna, rabdomioliza	

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nieznana*
Zaburzenia nerek i dróg moczowych				Kłębuszkowe zapalenie nerek	
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi					Zaburzenia czynności seksualnych, w tym zaburzenia erekcji i zmniejszenie libido, ginekomastia
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania				nadmierne tworzenie się ziarniny, złe samopoczucie	
Badania diagnostyczne	Zwiększone stężenie trójglicerydów we krwi, zmniejszone stężenie lipoprotein dużej gęstości	Zwiększone stężenie cholesterolu we krwi, zwiększone stężenie glukozy we krwi, krwimocz, białkomocz		Zwiększona aktywność kinazy fosfokreatynowej w surowicy krwi	

* niemożliwe do oceny 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, fax: +48 22 49-21-309, e-mail: ndl@urpl.gov.pl.

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Izotretynoina jest pochodną witaminy A. Mimo, że ostra toksyczność izotretynoiny jest niewielka, przy przypadkowym przedawkowaniu mogą pojawić się objawy nadmiaru witaminy A. Objawami ostrej toksyczności witaminy A są: silny ból głowy, nudności lub wymioty, senność, drażliwość i świąd. Objawy przypadkowego lub celowego przedawkowania izotretynoiny byłyby prawdopodobnie podobne. Objawy te powinny być odwracalne i ustępować bez potrzeby leczenia.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: retynoidy stosowane w leczeniu trądziku, kod ATC: D10B A01

Mechanizm działania

Izotretynoina jest stereoisomerem kwasu all-trans-retynowego (tretynoiny). Dokładny mechanizm działania izotretynoiny nie został jeszcze szczegółowo wyjaśniony. Ustalono jednak, że poprawa obserwowana w obrazie klinicznym wiąże się z hamowaniem aktywności gruczołu łojowego i histologicznie udokumentowanym zmniejszeniem rozmiaru gruczołu łojowego. Ponadto wykazano działanie przeciwzapalne izotretynoiny.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Wzmoczone rogowacenie nabłonka w obrębie jednostek łojowo-włosowych prowadzi do transportowania korneocytów do kanalika gruczołu łojowego i jego zablokowania przez keratynę i nadmiar łoju. Następnie powstają zaskórniki, a ostatecznie zmiany zapalne. Izotretynoina hamuje proliferację sebocytów i prawdopodobnie przywraca prawidłowy proces różnicowania komórek. Sebum jest głównym substratem wzrostu *Propionibacterium acne*, więc zmniejszenie jego wytwarzania hamuje namnażanie bakterii w obrębie kanalika gruczołu łojowego.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Wchłanianie izotretynoiny z przewodu pokarmowego jest zmienne i zależne od ustalonej dawki. Bezwzględna biodostępność izotretynoiny nie została określona, ponieważ związek nie jest dostępny jako preparat dożylny do stosowania u ludzi, ale ekstrapolacja wyników badań przeprowadzonych na psach sugeruje dość małą i zmienną ogólnoustrojową biodostępność. Biodostępność izotretynoiny przyjmowanej z posiłkiem jest dwa razy większa niż biodostępność na czczo.

Dystrybucja

Izotretynoina jest w znacznym stopniu związana z białkami osocza krwi, głównie albuminą (99,9%). Objętość dystrybucji izotretynoiny u ludzi nie została ustalona, ponieważ izotretynoina nie jest dostępna jako preparat dożylny do stosowania u ludzi. Na temat rozkładu izotretynoiny w tkankach ludzkich istnieje bardzo mało informacji. Stężenie izotretynoiny w naskórku stanowi tylko połowę stężenia w surowicy krwi. Stężenie izotretynoiny w osoczu krwi jest około 1,7 razy większe niż w pełnej krwi, ze względu na słabe przenikanie izotretynoiny do czerwonych krwinek.

Metabolizm

Po podaniu doustnym izotretynoiny zidentyfikowano trzy główne metabolity w osoczu krwi: 4-okso-izotretynoinę, tretynoinę, (kwas all-trans-retynowy) i 4-okso-tretynoinę. Wymienione metabolity wykazywały aktywność biologiczną w kilku testach *in vitro*. 4-okso-izotretynoina została scharakteryzowana w badaniu klinicznym, jako znaczący czynnik wpływający na aktywność izotretynoiny (zmniejszenie szybkości wydzielania łoju bez wpływu na stężenie izotretynoiny i tretynoiny w osoczu krwi). Inne mniej ważne metabolity obejmują koniugaty glukuronidu. Głównym metabolitem jest 4-okso-izotretynoina o stałym stężeniu w osoczu krwi, które jest 2,5 razy większe niż w przypadku związku macierzystego.

Izotretynoina i tretynoina (kwas all-trans retynowy) ulegają odwracalnym przemianom metabolicznym (interkonwersja), a metabolizm tretynoiny jest związany z metabolizmem izotretynoiny. Ocenia się, że 20-30% dawki izotretynoiny jest metabolizowane przez izomeryzację.

Krażenie jelitowo-wątrobowe może odgrywać znaczącą rolę w farmakokinetyce izotretynoiny u ludzi. Badania przemian metabolicznych *in vitro* wykazały, że w metabolizmie izotretynoiny do 4-okso-izotretynoiny i tretynoiny uczestniczy kilka izoenzymów CYP. Prawdopodobnie żaden pojedynczy izoenzym nie odgrywa znaczącej roli. Izotretynoina i jej metabolity nie wpływają znacząco na aktywność CYP.

Eliminacja

Po doustnym podaniu izotretynoiny znakowanej izotopem promieniotwórczym, w moczu i kale odzyskano w przybliżeniu równe części dawki. Po podaniu doustnym izotretynoiny, okres półtrwania w fazie eliminacji niezmienionej postaci produktu leczniczego u pacjentów z trądzikiem wynosi średnio 19 godzin. Okres półtrwania 4-okso-izotretynoiny w końcowej fazie eliminacji jest dłuższy, wynosi średnio 29 godzin.

Izotretynoina jest retynoidem występującym fizjologicznie. Stężenie retynoidu endogennego wraca do poziomu fizjologicznego w ciągu około dwóch tygodni po zakończeniu leczenia izotretynoina.

Zaburzenia czynności wątroby

Izotretynoina jest przeciwwskazana u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby, dlatego dostępne są ograniczone informacje dotyczące kinetyki izotretynoiny w tej populacji pacjentów.

Zaburzenia czynności nerek

Niewydolność nerek nie zmniejsza znacząco klirensu osoczowego izotretynoiny lub 4-okso-izotretynoiny.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Toksyczność ostra

Ostra toksyczność po podaniu doustnym izotretynoiny została określona na podstawie badań przeprowadzonych na różnych gatunkach zwierząt. Dla królików LD₅₀ wynosi około 2000 mg/kg mc., u myszy w przybliżeniu 3000 mg/kg mc., a u szczurów powyżej 4000 mg/kg mc.

Toksyczność przewlekła

Długotrwałe badania na szczurach, trwające 2 lata (dawka izotretynoiny 2, 8 i 32 mg/kg mc./dobę), skutkowały częściowym wypadaniem włosów i zwiększeniem stężenia trójglicerydów w osoczu krwi (w grupach o zwiększonych dawkach). Działania niepożądane izotretynoiny u gryzoni powodują objawy zbliżone do objawów występujących w wyniku stosowania nadmiaru witaminy A, oprócz masywnych zwapnień tkanek i narządów. Zmiany komórek wątroby obserwowane przy nadmiarze witaminy A nie występują w przypadku stosowania izotretynoiny.

Wszystkie obserwowane działania niepożądane stanowiące zespół hiperwitaminozy A ustępują samoistnie po odstawieniu izotretynoiny. Nawet zwierzęta doświadczalne w złym stanie ogólnym w większości przypadków wracały do zdrowia w ciągu 1-2 tygodni.

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 punkty 4.3, 4.4 i 4.6).

Działanie mutagenne

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE**6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Olej sojowy uwodorniony
Olej roślinny uwodorniony
Wosk biały
Disodu edetynian
Butylohydroksyanizol (E 320)
Olej sojowy oczyszczony
Polisorbat 80

Otoczka kapsułki

Żelatyna
Glicerol
Żelaza tlenek czerwony (E 172)
Tytanu dwutlenek (E 171)
Parafina ciekła lekka

Tusz do nadruku

Szelak, żelaza tlenek czarny (E172) i glikol propylenowy.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie ma

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister z folii PVC/PE/PVDC/Aluminium/ Poliester/ papier w pudełku tekturowym.

Pudełko zawiera 20, 30, 50, 60, 90 lub 100 kapsułek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Ranbaxy (Poland) Sp. z o. o.
ul. Kubickiego 11
02-954 Warszawa

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

10 mg: Pozwolenie nr 24226

20 mg: Pozwolenie nr 24227

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

31.08.2017 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

27.03.2019