

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

Curacne 10 mg
kapsułki, miękkie

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

Substancje pomocnicze o znanym działaniu: 1 kapsułka miękka zawiera 104,2 mg rafinowanego oleju sojowego.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułki, miękkie.

Każda kapsułka miękka 10 mg ma czerwono/brazową osłonkę żelatynową z jasno żółto/pomarańczowym wypełnieniem oraz nadrukiem „I 10” na jednej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

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

Dawkowanie

Dorośli, w tym młodzież i pacjenci w podeszłym wieku:

Leczenie izotretynoiną należy rozpocząć od dawki 0,5 mg/kg mc. na dobę.

Odpowiedź na leczenie izotretynoiną oraz niektóre działania niepożądane są zależne od dawki i różnią się u poszczególnych pacjentów. Z tego względu konieczne jest indywidualne dostosowanie

dawkowania podczas terapii. Dla większości pacjentów dawka wynosi od 0,5 mg/kg mc. do 1 mg/kg mc. na dobę.

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

U większości pacjentów, całkowite ustąpienie objawów trądziku uzyskuje się po jednorazowym cyklu leczenia. W przypadku wyraźnego nawrotu choroby, można rozważyć powtórzenie cyklu leczenia izotretynoiną, stosując taką samą dawkę dobową i skumulowaną. Ze względu na to, że dalsze ustępowanie objawów trądziku może wystąpić w czasie do 8 tygodni po zakończeniu leczenia, nie należy podejmować kolejnego cyklu leczenia przed upływem tego czasu.

Pacjenci z ciężką niewydolnością nerek

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

Pacjenci z nietolerancją

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

Dzieci i młodzież

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

Sposób podawania

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

4.3 Przeciwwskazania

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

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

Izotretynoina jest również przeciwwskazana u pacjentów:

- z nadwrażliwością na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1,
- z niewydolnością wątroby,
- ze zwiększonym stężeniem lipidów we krwi,
- z hiperwitaminozą A,
- z alergią na orzeszki ziemne lub olej sojowy, ze względu na zawartość oleju sojowego w produkcie,
- jednocześnie leczonych tetracyklinami (patrz punkt 4.5 „Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji”).
- przyjmujących witaminę A,

- przyjmujących inne retynoidy (acytretyna, alitretynoina).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Program Zapobiegania Ciąży

Działanie teratogenne

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

Produkt leczniczy Curacne 10 mg jest bezwzględnie przeciwwskazany do stosowania u:

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

Ten produkt leczniczy ma działanie TERATOGENNE.

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

- Pacjentka ma ciężką postać trądziku (jak trądzik guzkowy i trądzik skupiony lub trądzik stanowiący ryzyko powstania trwałych blizn) oporną na prawidłowo przeprowadzone standardowe leczenie lekami przeciwbakteryjnymi działającymi ogólnie oraz lekami stosowanymi miejscowo (patrz punkt 4.1 „Wskazania do stosowania”).
- Możliwość zajścia w ciążę musi zostać oceniona dla wszystkich pacjentek.
- Pacjentka rozumie ryzyko działań teratogennych.
- Pacjentka rozumie konieczność ścisłej comiesięcznej obserwacji.
- Pacjentka rozumie i akceptuje konieczność stosowania skutecznej, nieprzerywanej antykoncepcji przez 1 miesiąc przed rozpoczęciem leczenia, w trakcie trwania leczenia i przez 1 miesiąc po zakończeniu leczenia. Należy stosować co najmniej jedną wysoce skuteczną (tzn. niezależną od użytkownika) metodę antykoncepcji, lub dwie uzupełniające się metody antykoncepcji zależne od użytkownika.
- Przy wyborze metody antykoncepcji należy w każdym przypadku wziąć pod uwagę indywidualne uwarunkowania, z uwzględnieniem ich omówienia z pacjentką, tak aby zapewnić jej zaangażowanie i stosowanie się do zaleceń dotyczących wybranych środków.
- Nawet jeśli u pacjentki nie występuje miesiączka, pacjentka musi przestrzegać wszystkich zaleceń w zakresie skutecznej antykoncepcji.
- Pacjentka jest poinformowana o potencjalnych konsekwencjach zajścia w ciążę, jest ich świadoma 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 zrozumiała te zagadnienia.

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

W przypadku zajścia w ciążę w trakcie leczenia izotretynoiną, 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 izotretynoiną, 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 izotretynoiną.

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 ciąży.

Ograniczenia dotyczące przepisywania i wydawania produktu leczniczego

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

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

Pacjenci płci męskiej

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

Dodatkowe środki ostrożności

Pacjentów należy pouczyć, aby nigdy nie przekazywali tego produktu leczniczego innej osobie i aby zwrócili wszystkie niezużyte 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 ciąży.

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 izotretynoiną (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.

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

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

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

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

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

Należy unikać równoczesnego stosowania izotretynoiny z miejscowymi preparatami keratolitycznymi oraz złuszczejącymi, ze względu na ryzyko miejscowego podrażnienia. Pacjentom należy doradzić stosowanie maści lub kremów nawilżających oraz balsamów do ust od początku leczenia, ponieważ izotretynoina może powodować suchość skóry i ust.

Zgłaszano przypadki ciężkich reakcji skórnych (np. rumień wielopostaciowy, zespół Stevensa-Johnsona i martwicę toksyczno-rozplywną naskórka) związanych ze stosowaniem izotretynoiny. Ze względu na to, że zdarzenia te mogą być trudne do odróżnienia od innych reakcji skórnych (patrz punkt 4.8), należy poinformować pacjentów o możliwych objawach przedmiotowych i podmiotowych oraz prowadzić szczegółową obserwację pacjentów w kierunku ciężkich reakcji skórnych. W przypadku podejrzenia ciężkiej reakcji skórnej należy przerwać leczenie izotretynoiną.

Zaburzenia oka

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

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

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

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

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

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

słabły po przerwaniu stosowania produktu leczniczego Curacne i zastosowaniu odpowiedniego leczenia.

Łagodne nadciśnienie wewnątrzczaszkowe

Opisywano przypadki łagodnego nadciśnienia wewnątrzczaszkowego; przy czym w części przypadków stosowano równocześnie tetracykliny (patrz punkt 4.3 „Przeciwwskazania” i punkt 4.5 „Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji”). Przedmiotowe i podmiotowe objawy łagodnego nadciśnienia wewnątrzczaszkowego obejmują ból głowy, nudności, wymioty, zaburzenia widzenia i obrzęk tarczy nerwu wzrokowego. U pacjentów, u których wystąpi łagodne nadciśnienie wewnątrzczaszkowe, należy natychmiast przerwać leczenie izotretynoiną.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

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

Niewydolność nerek

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

Metabolizm lipidów

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

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

Zaburzenia żołądkowo-jelitowe

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

Reakcje alergiczne

Rzadko opisywano reakcje anafilaktyczne, w niektórych przypadkach występujące po uprzednim miejscowym leczeniu retynoidami. Niekiedy występowały skórne reakcje alergiczne. Donoszono o występowaniu ciężkich postaci alergicznego zapalenia naczyń, często przebiegającego z plamicą (siniaki i czerwone plamy) w obrębie kończyn i objawami poza skórnymi. W przypadku

występowania ciężkich reakcji alergicznych konieczne jest przerwanie leczenia i ścisłe monitorowanie pacjenta.

Pacjenci wysokiego ryzyka

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

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Przeciwwskazane skojarzone leczenie z:

- Witaminą A ze względu na ryzyko hiperwitaminozy A.
- Innymi retinoidami (acytretyna, alitretynoina) ze względu na ryzyko hiperwitaminozy A.
- Tetracyklinami.

Opisywano przypadki nadciśnienia wewnątrzczaszkowego podczas jednoczesnego stosowania izotretynoiny i tetracyklin. Z tego powodu należy unikać równoczesnego leczenia izotretynoiną i tetracyklinami (patrz punkt 4.3 „Przeciwwskazania” i punkt 4.4 „Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania”).

Należy unikać jednoczesnego leczenia izotretynoiną i środkami przeciwtrądzikowymi o miejscowym działaniu keratolitycznym lub złuszczejącym, gdyż może wystąpić lokalne podrażnienie.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

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

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

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

Kobiety w wieku rozrodczym/Antykoncepcja

Jako wymóg minimalny, kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować przynajmniej jedną wysoce skuteczną metodę antykonieczyną (tzn. niezależną od użytkownika) lub dwie uzupełniające się metody antykonieczynne zależne od użytkownika. Antykonieczynę należy stosować co najmniej 1 miesiąc przed rozpoczęciem leczenia, w trakcie leczenia oraz przez 1 miesiąc po zakończeniu leczenia izotretynoiną, nawet jeśli u pacjentki nie występuje miesiączka (patrz punkt 4.4).

Karmienie piersią

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

Płodność

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Podczas leczenia izotretynoiną odnotowano wiele przypadków pogorszenia widzenia w nocy; w rzadkich przypadkach ten objaw utrzymywał się po zakończeniu leczenia (patrz punkt 4.4 „Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania” i punkt 4.8 „Działania niepożądane”). Ponieważ u niektórych pacjentów objawy te występowały nagle, pacjentów należy informować o możliwości wystąpienia takiego zaburzenia i ostrzegać, aby zachowali ostrożność podczas prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

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

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

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

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane zostały sklasyfikowane zgodnie z konwencją MedDRA według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości ich występowania: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$; $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$; $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10000$; $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

<u>Zakażenia:</u>	
Bardzo rzadko	Zakażenia (skóry i błon śluzowych) bakteriami Gram-dodatnimi
<u>Zaburzenia krwi i układu</u>	
<u>chłonnego:</u>	
Bardzo często	Niedokrwistość, przyspieszone OB, małopłytkowość, nadpłytkowość
Często	Neutropenia
Bardzo rzadko	Limfadenopatia
<u>Zaburzenia układu</u>	
<u>immunologicznego:</u>	
Rzadko	Skórne reakcje alergiczne, reakcje anafilaktyczne, nadwrażliwość
<u>Zaburzenia metabolizmu i</u>	
<u>odżywiania:</u>	
Bardzo rzadko	Cukrzyca, hiperurykemia
<u>Zaburzenia psychiczne:</u>	
Rzadko	Depresja, nasilenie objawów depresji, skłonność do agresji, lęk, zmiany nastroju
Bardzo rzadko	Samobójstwo, próby samobójcze, myśli samobójcze, zaburzenia psychiatryczne, zaburzenia zachowania

<u>Zaburzenia układu nerwowego:</u>	
Często	Bóle głowy
Bardzo rzadko	Łagodne nadciśnienie wewnątrzczaszkowe, drgawki, senność, zawroty głowy
<u>Zaburzenia oczu:</u>	
Bardzo często	Zapalenie powiek, zapalenie spojówek, suchość oczu, podrażnienie oczu
Bardzo rzadko	Zaburzenia widzenia, niewyraźne widzenie, zaćma, ślepoty barw (niedobór widzenia kolorów), nietolerancja soczewek kontaktowych, zmętnienie rogówki, pogorszenie widzenia w ciemności, zapalenie rogówki, tarcza zastoinowa (objaw łagodnego nadciśnienia wewnątrzczaszkowego), światłowstręt
<u>Zaburzenia ucha i błędnika:</u>	
Bardzo rzadko	Upośledzenie słuchu
<u>Zaburzenia naczyniowe:</u>	
Bardzo rzadko	Zapalenie naczyń (na przykład zapalenie ziarniniakowe Wegenera, alergiczne zapalenie naczyń)
<u>Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia:</u>	
Często	Krwawienie z nosa, suchość błony śluzowej nosa, zapalenie jamy nosowo-gardłowej
Bardzo rzadko	Skurcz oskrzeli (szczególnie u pacjentów z astmą), chrypka
<u>Zaburzenia żołądkowo-jelitowe:</u>	
Bardzo rzadko	Zapalenie okrężnicy, zapalenie jelita krętego, suchość gardła, krwotoki żołądkowo-jelitowe, biegunka krwotoczna i choroba zapalna jelita, nudności, zapalenie trzustki (patrz punkt 4.4)
<u>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:</u>	
Bardzo często	Zwiększenie aktywności aminotransferaz (patrz punkt 4.4)
Bardzo rzadko	Zapalenie wątroby
<u>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:</u>	
Bardzo często	Zapalenie czerwieni warg, zapalenie skóry, suchość skóry, miejscowe złuszczenie naskórka, świąd, wysypka rumieniowa, nadwrażliwość skóry (ryzyko urazu w wyniku tarcia)
Rzadko	Łysienie
Bardzo rzadko	Trądzik piorunujący, zaostrenie trądziku (nawrót trądziku), rumień (twarzy), wysypka, zaburzenia włosów, hirsutyzm, dystrofia paznokci, zanokcica, reakcje nadwrażliwości na światło, ziarniniak ropotwórczy, przebarwienia skóry, zwiększona potliwość
Nieznana	Rumień wielopostaciowy, zespół Stevensa-Johnsona i martwica toksyczno-rozplywna naskórka
<u>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej:</u>	
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, wyrosłe kostne (hiperostoza), zmniejszenie gęstości kości, zapalenie ścięgien, rozpad mięśni poprzecznie prążkowanych
Nieznana	Zapalenie stawów krzyżowo-biodrowych
<u>Zaburzenia nerek i dróg moczowych:</u>	

Bardzo rzadko	Zapalenie kłębuszkowe nerek
Nieznana	Zapalenie cewki moczowej
<u>Zaburzenia układu rozrodczego</u>	
<u>i piersi:</u>	
Nieznana	Zaburzenia czynności seksualnych, w tym zaburzenia erekcji i zmniejszenie libido Ginekomastia Suchość pochwy i sromu
<u>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu</u>	
<u>podania:</u>	
Bardzo rzadko	Nadmierne tworzenie się ziarniny, złe samopoczucie
<u>Nieprawidłowości w badaniach</u>	
<u>laboratoryjnych:</u>	
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

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

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.: 22 49-21-301, fax: 22 49-21-309, strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

Mechanizm działania

Izotretynoina jest stereoisomerem kwasu all-trans-retynowego (tretynoiny). Dokładny mechanizm działania izotretynoiny nie został szczegółowo wyjaśniony. Ustalono jednak, że poprawa stanu klinicznego ciężkiego trądziku jest związana z hamowaniem aktywności gruczołów łojowych oraz

potwierdzonym histologicznie zmniejszeniem wielkości gruczołów łojowych. Ponadto wykazano przeciwwzapalne działanie izotretynoiny na skórę.

Skuteczność

Nadmierne rogowacenie wierzchniej warstwy naskórka w obrębie mieszka włosowego prowadzi do złuszczenia korneocytów do wnętrza kanalika i zatkania go przez keratynę i nadmiar łoju. W wyniku tego dochodzi do powstania zaskórników i zmian zapalnych. Izotretynoina hamuje proliferację sebocytów i prawdopodobnie przywraca prawidłowy proces różnicowania komórek. Łój jest głównym substratem potrzebnym do wzrostu dla bakterii *Propionibacterium acnes*, dlatego zmniejszenie wydzielania łoju hamuje ich namnażanie się w obrębie przewodu wyprowadzającego gruczołu łojowego.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Wchłanianie izotretynoiny z przewodu pokarmowego jest zmienne i liniowo zależne od dawki w zakresie wartości terapeutycznych. Nie określono całkowitej biodostępności izotretynoiny, ponieważ nie ma dożylnych postaci leku. Ekstrapolacja wyników badań na psach wskazuje na dość małą i zmienną biodostępność ogólną. Jeżeli izotretynoina jest przyjmowana z posiłkiem, biodostępność wzrasta dwukrotnie w porównaniu do wartości po podaniu produktu na czczo.

Dystrybucja

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

Metabolizm

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

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

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

Eliminacja

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

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

Farmakokinetyka w wybranych populacjach

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Toksyczność ostra

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

Toksyczność przewlekła

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

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

Działanie teratogenne

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

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

Wpływ na płodność

Izotretynoina podawana doustnie szczurom w dawkach do 32 mg/kg mc./dobę (tzn. 5,3-krotnie większych niż maksymalna zalecana dawka u ludzi) nie wywoływała niepożądanego wpływu na czynność gonad, płodność, ciążę ani poród.

U psów po leczeniu izotretynołą podawaną doustnie przez około 30 tygodni w dawce 20 lub 60 mg/kg mc./dobę (tzn. odpowiednio 10 lub 30-krotnie większej niż maksymalna zalecana dawka dla ludzi) odnotowano atrofię jąder. Zasadniczo uzyskano dowody w badaniu mikroskopowym na znaczne upośledzenie spermatogenezy, choć we wszystkich przebadanych jądrach występowały plemniki, a w żadnym przypadku nie odnotowano atroficznych kanalików nasiennych.

Wykazano jednak, że dane przedkliniczne były uzależnione od danego gatunku, a zatem nie dotyczą mężczyzn, u których wykazano brak wpływu leczenia izotretynołą na płodność.

Działanie mutagenne

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Olej sojowy oczyszczony, wosk żółty, olej roślinny uwodorniony;

otoczka kapsułki:

żelatyna, glicerol, woda oczyszczona, żelaza tlenek czerwony (E 172).

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

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

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

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister PVC/PE/PVDC/Aluminium.

30 kapsułek miękkich (3 blistry po 10 szt.), w tekturowym pudełku.

60 kapsułek miękkich (6 blistrów po 10 szt.), w tekturowym pudełku.

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

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pierre Fabre Medicament

Les Cauquillous

81500 Lavaur

Francja

8 NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

11919

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 28 października 2005

Data przedłużenia pozwolenia: 30 marca 2012

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

29/12/2022