

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Tretoskin, 10 mg, kapsułki miękkie

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 kapsułka miękka zawiera 10 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 izotretynołą należy rozpoczynać od dawki 0,5 mg/kg masy ciała (mc.) na dobę. Odpowiedź na leczenie izotretynołą 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 izotretynołą 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

Program Zapobiegania Cięży

Tretoskin ma DZIAŁANIE TERATOGENNE.

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

- U pacjentki występuje ciężka postać trądziku (trądzik guzkowy, trądzik skupiony lub trądzik z ryzykiem powstawania trwałych blizn) oporna na odpowiednio przeprowadzone standardowe leczenie działającymi ogólnie lekami przeciwbakteryjnymi i lekami stosowanymi miejscowo (patrz punkt 4.1).
- Pacjentka jest świadoma ryzyka działania teratogenego leku.
- Pacjentka rozumie konieczność regularnego przeprowadzania kontroli lekarskiej co miesiąc.
- Pacjentka rozumie i akceptuje konieczność stosowania w sposób ciągły skutecznej antykoncepcji,

zaczynając na 1 miesiąc przed rozpoczęciem leczenia, podczas całego okresu leczenia oraz przez 1 miesiąc po zakończeniu terapii. Pacjentka powinna stosować co najmniej jedną, a najlepiej dwie uzupełniające się metody antykoncepcji, w tym metodę mechaniczną.

- Nawet jeśli u pacjentki nie występują miesiączki, pacjentka musi przestrzegać wszystkich zaleceń skutecznej antykoncepcji.
- Pacjentka jest zdolna do stosowania skutecznych metod antykoncepcji.
- Pacjentka została poinformowana o potencjalnych konsekwencjach zajścia w ciążę, jest ich świadoma i rozumie konieczność natychmiastowego zgłoszenia się do lekarza w razie podejrzenia, że zaszła w ciążę.
- Pacjentka rozumie i akceptuje konieczność przeprowadzenia testów ciążowych przed leczeniem, w trakcie terapii oraz po 5 tygodniach po jej zakończeniu.
- Pacjentka potwierdziła, że zna i rozumie zagrożenia wynikające z leczenia izotretynoiną i konieczność zachowania środków ostrożności związanych z leczeniem izotretynoiną.

Opisane wymagania dotyczą także kobiet, które aktualnie nie są aktywne seksualnie, z wyjątkiem przypadków, gdy lekarz przepisujący lek stwierdził, że w danym przypadku nie ma ryzyka zajścia w ciążę.

Lekarz przepisujący lek musi mieć pewność, że:

- Pacjentka przestrzega opisanych powyżej wymagań dotyczących zapobiegania ciąży i oświadczyła, że zrozumiała je wystarczająco.
- Pacjentka potwierdziła, że uznaje wymienione powyżej wymagania.
- Pacjentka stosowała co najmniej na 1 miesiąc przed rozpoczęciem leczenia przynajmniej (minimum) jedną, a najlepiej dwie metody skutecznej antykoncepcji, w tym metodę mechaniczną i będzie je nadal stosować podczas całego okresu leczenia izotretynoiną oraz co najmniej przez jeden miesiąc po zakończeniu stosowania izotretynoiny.
- U pacjentki uzyskano negatywne wyniki testów ciążowych przeprowadzonych przed leczeniem i podczas leczenia oraz 5 tygodni po zakończeniu leczenia. Należy odnotować daty i wyniki testów ciążowych w dokumentacji.

Antykoncepcja

Pacjentka musi otrzymać szczegółowe informacje dotyczące metod zapobiegania ciąży. Jeżeli pacjentka nie stosuje skutecznej antykoncepcji, należy ją skierować do osoby, która udzieli odpowiedniej porady w zakresie antykoncepcji.

Jako niezbędne minimum pacjentki, które mogą zająć w ciążę muszą stosować co najmniej jedną skuteczną metodę antykoncepcji. Najlepiej jest jednak, kiedy pacjentka stosuje jednocześnie dwie uzupełniające się metody antykoncepcji, w tym metodę mechaniczną. Antykoncepcję należy stosować co najmniej do jednego miesiąca po zakończeniu przyjmowania izotretynoiny, nawet jeśli pacjentka nie miesiączkuje.

Testy ciążowe

Zaleca się przeprowadzanie testów ciążowych pod nadzorem lekarza, z czułością co najmniej 25 mJ.m./ml, w pierwszych trzech dniach cyklu miesięczkowego, w sposób opisany poniżej.

Przed rozpoczęciem leczenia:

W celu upewnienia się, że pacjentka nie jest w ciąży przed rozpoczęciem stosowania środków antykoncepcyjnych, należy przeprowadzić wstępny test ciążowy pod nadzorem lekarza. Datę i wynik testu należy odnotować w dokumentacji. Termin wykonania testu ciążowego u pacjentek z nieregularnymi miesiączkami należy ustalić uwzględniając aktywność seksualną pacjentek (po upływie około trzech tygodni po ostatnim stosunku płciowym bez zabezpieczenia antykoncepcyjnego). Lekarz przepisujący lek powinien przeszkolić pacjentkę jak stosować środki antykoncepcyjne.

Podczas wizyty, w czasie której lekarz przepisze izotretynoinę lub w ciągu 3 dni przed tą wizytą, należy także przeprowadzić test ciążowy pod nadzorem lekarza. Jeśli pacjentka nie stosowała skutecznej antykoncepcji co najmniej przez 1 miesiąc, termin wizyty u lekarza należy odpowiednio przesunąć. Test ten powinien dać pewność, że pacjentka nie jest w ciąży w czasie rozpoczynania leczenia izotretynoimą.

Wizyty kontrolne w czasie leczenia

Wizyty kontrolne należy wyznaczać co 28 dni. O potrzebie przeprowadzania co miesiąc testów ciążowych decyduje lekarz, biorąc pod uwagę aktywność seksualną pacjentki oraz wywiad dotyczący ostatnich cykli miesiączkowych (nieprawidłowe krwawienia miesiączkowe, brak cyklu miesiączkowego, całkowity brak miesiączek).

O ile to będzie konieczne, dalsze testy ciążowe należy przeprowadzać w dniu wizyty, podczas której jest przepisany lek albo w okresie do trzech dni przed tą wizytą.

Zakończenie terapii

Po pięciu tygodniach po zakończeniu leczenia izotretynoimą u pacjentek należy przeprowadzić test ciążowy, aby mieć pewność, że pacjentka nie jest w ciąży.

Ograniczenia dotyczące przepisywania i wydawania leku

Izotretynoinę dla kobiet w wieku rozrodczym należy wypisywać w ilości wystarczającej na 30 dni leczenia. Kontynuowanie terapii wymaga ponownego wypisania recepty. Najlepiej jest, gdy wykonanie testu ciążowego, przepisanie i wydanie leku mają miejsce w tym samym dniu. Zrealizowanie recepty powinno nastąpić nie później niż w ciągu 7 dni po przepisaniu izotretynoiny przez lekarza.

Mężczyźni

Nie ma dowodów wskazujących na upośledzenie płodności lub wpływ na rozwój potomstwa mężczyzn przyjmujących izotretynoinę.

Należy jednak zwrócić uwagę mężczyźni, że nie wolno mu dzielić się preparatem z żadną inną osobą, szczególnie z kobietami.

Inne środki ostrożności

Należy zwrócić uwagę pacjentów na to, że preparatu nie wolno nigdy przekazywać innym osobom, a nieużyte kapsułki należy po zakończeniu leczenia zwrócić do apteki.

Podczas leczenia i w okresie jednego miesiąca po zakończeniu przyjmowania izotretynoiny pacjenci nie powinni być dawcami krwi. Istnieje bowiem ryzyko uszkodzenia płodu, w przypadku gdy krew została przetoczona kobiecie w ciąży.

Materiały edukacyjne

Aby wesprzeć lekarzy, farmaceutów i pacjentów w zapobieganiu narażeniu płodów na izotretynoinę, podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu udostępni im materiały edukacyjne zawierające informacje zwiększające skuteczność ostrzeżeń o działaniu teratogennym izotretynoiny oraz wskazówki na temat stosowania antykoncepcji przed rozpoczęciem leczenia i konieczności przeprowadzania testów ciążowych.

Lekarz powinien udzielić wszystkim pacjentom, zarówno mężczyznom, jak i kobietom, pełnej informacji dotyczącej ryzyka działania teratogennego izotretynoiny i dokładnych wyjaśnień dotyczących metod zapobiegania ciąży, określonych w Programie Zapobiegania Ciąży.

Zaburzenia psychiczne

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

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 izotretynoimą 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 izotretynoimą 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 izotretynoiną.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

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

Niewydolność nerek

Zaburzenia czynności nerek i niewydolność nerek nie mają wpływu na właściwości farmakokinetyczne izotretynoiny, dlatego lek można stosować u pacjentów z niewydolnością nerek. Zaleca się jednak rozpoczynanie leczenia od mniejszej dawki i stopniowe zwiększanie jej do maksymalnej dawki tolerowanej przez pacjenta (patrz punkt 4.2).

Metabolizm lipidów

Należy kontrolować stężenia lipidów w surowicy (na czczo) przed leczeniem, po upływie 1 miesiąca po rozpoczęciu leczenia, a następnie co 3 miesiące, o ile nie będzie konieczne częstsze ich kontrolowanie. Zwiększone stężenia lipidów powracają na ogół do wartości prawidłowych po zmniejszeniu dawki lub zakończeniu terapii oraz po zmianie diety. Opisano 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 plamicą (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) stężenia 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 złuszczejącymi 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 **bezwzględnie przeciwwskazane** (patrz punkt 4.3). Jeżeli pomimo zachowania wymaganych, wymienionych środków ostrożności w czasie stosowania izotretynoiny lub w ciągu miesiąca po zaprzestaniu jej przyjmowania pacjentka zajdzie w ciążę, istnieje 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 izotretynoiną 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 ($\geq 1/10$)	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ 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,			zaburzenia widzenia, nieostre widzenie,	

	suchość oka, podrażnienie oka			zaćma, ślepotą 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 nosa, zapalenie jamy nosowo-gardłowej		skurcz oskrzeli (szczególnie u pacjentów chorych na astmę), chrypka	
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 aminotransferaz (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)		łyśnienie	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 wielopostaciowy, zespół Stevensa-Johnsona, toksyczne martwicze oddzielenie 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, wyrośle 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	zwiększone	zwiększone		zwiększona	

diagnostyczne	stężenie trójglicerydów we krwi, zmniejszone stężenie lipoprotein o dużej gęstości	stężenie cholesterolu we krwi, zwiększone stężenie glukozy we krwi, krwimocz, białkomocz		aktywność fosfokinazy kreatynowej we krwi	
---------------	--	--	--	---	--

*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 przeznaczonego do stosowania u ludzi. Ekstrapolacja wyników uzyskanych w doświadczeniach na psach wskazuje jednak na niewielką i zmienną układową biodostępność.

Biodostępność leku, gdy jest podawany z pokarmem jest dwa razy większa niż jego biodostępność,

gdy jest podawany na czczo.

Dystrybucja

Izotretynoina w znacznym stopniu wiąże się z białkami osocza, głównie z albuminami (99,9%). Nie określono objętości dystrybucji izotretynoiny u człowieka, ponieważ nie ma postaci dożylniej izotretynoiny przeznaczonej do stosowania u ludzi. Jest niewiele danych dotyczących dystrybucji izotretynoiny do tkanek u ludzi. Stężenia izotretynoiny w naskórku są o połowę mniejsze niż w surowicy krwi. Ze względu na słabą penetrację izotretynoiny do krwinek czerwonych, stężenie izotretynoiny w osoczu krwi jest około 1,7 razy większe niż w pełnej krwi.

Metabolizm

Po podaniu doustnym izotretynoiny w osoczu krwi wyodrębniono trzy główne metabolity: 4-oksoizotretynoinę, tretynoinę (kwas all-trans-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 łożu, 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.

Krążenie 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 izotretynoiną 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 LD₅₀ 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 izotretynołą. 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 teratogenie 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

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

12054

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