

## 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

Isoderm, 10 mg, kapsułki, miękkie

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

Substancje pomocnicze o znanym działaniu: olej sojowy, czerwień koszenilowa A (E 124), sorbitol.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułki, miękkie

Owalne, nieprzezroczyste kapsułki o jasnofioletowej barwie.

### 4. SZCZEGÓLNE DANE KLINICZNE

#### 4.1. Wskazania do stosowania

Ciężkie postaci trądziku (takie jak trądzik guzkowy lub skupiony, lub trądzik z ryzykiem powstawania trwałych blizn), oporne 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.

#### Dawkowanie

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

*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 mg/kg mc. – 150 mg/kg mc. nie przynosi istotnych dodatkowych korzyści. Czas trwania leczenia zależy od indywidualnej dawki dobowej. Zwykle leczenie przez 16 do 24 tygodni jest wystarczające do uzyskania remisji.

U większości pacjentów objawy trądziku ustępują całkowicie po jednym cyklu leczenia. W razie wyraźnego nawrotu choroby można rozważyć powtórzenie cyklu leczenia izotretynoiną z zastosowaniem takiej samej dawki dobowej oraz skumulowanej leku. Ze względu na to, że dalsze ustępowanie objawów trądziku może wystąpić w czasie do 8 tygodni po zakończeniu leczenia, nie należy brać pod uwagę ponownego cyklu leczenia przed upływem tego czasu.

#### Stosowanie u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek

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

#### Stosowanie u dzieci

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

#### Stosowanie u pacjentów nietolerujących leku

U pacjentów z ciężką nietolerancją zalecanej dawki leku można kontynuować leczenie mniejszą dawką leku, co wiąże się z wydłużeniem czasu leczenia oraz większym ryzykiem nawrotu choroby. Aby uzyskać możliwie największą skuteczność leczenia, należy kontynuować leczenie największą dawką tolerowaną przez pacjenta.

#### Sposób podawania

Podanie doustne.

Kapsułki należy przyjmować z jedzeniem.

### **4.3. Przeciwwskazania**

Izotretynoina jest przeciwwskazana u kobiet w ciąży i karmiących piersią (patrz punkt 4.6).

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

Produkt Isoderm jest także przeciwwskazany w nadwrażliwości na izotretynoinę, czerwień koszenilową (E 124) lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Produkt Isoderm zawiera olej sojowy, dlatego jest przeciwwskazany u pacjentów z nadwrażliwością na orzeszki ziemne lub soję.

Izotretynoina jest również przeciwwskazana u pacjentów:

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

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

#### **Działanie teratogenne**

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

#### **Produkt Isoderm 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 spełnione zostały wszystkie poniższe warunki Programu Zapobiegania Cięży:

- U pacjentki występuje ciężka postać trądziku (taka jak trądzik guzkowy lub 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 „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 zdolna do stosowania skutecznych metod 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 poświadczają, 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 izotretynołą, leczenie musi być przerwane, a pacjentkę należy skierować na badanie i po poradę do odpowiedniego lekarza doświadczonego w badaniu teratogenności.

Jeżeli kobieta zajdzie w ciążę po zakończeniu leczenia, zachodzi wysokie ryzyko ciężkich i poważnych wad rozwojowych płodu. Ryzyko to utrzymuje się do czasu całkowitej eliminacji produktu, czyli do jednego miesiąca po zakończeniu leczenia.

### **Antykoncepcja**

Pacjentkom należy przekazać wyczerpujące informacje na temat zapobiegania ciąży i skierować je w celu uzyskania porady w sprawie antykoncepcji, jeśli nie stosują one skutecznej antykoncepcji. Jeśli lekarz wystawiający receptę na ten produkt leczniczy nie ma kompetencji, aby udzielić takich informacji, pacjentkę należy skierować do odpowiedniego lekarza specjalisty.

Jako niezbędne minimum pacjentki, które mogą zajść w ciążę, muszą stosować co najmniej jedną wysoce skuteczną (tzn. niezależną od użytkownika) metodę antykoncepcji lub dwie uzupełniające się metody antykoncepcji zależne od użytkownika przez co najmniej jeden miesiąc przed rozpoczęciem leczenia, w trakcie trwania leczenia i przez 1 miesiąc po zakończeniu leczenia izotretynołą, nawet w przypadku całkowitego braku miesiączek.

Przy wyborze metody antykoncepcji należy w każdym przypadku wziąć pod uwagę indywidualne uwarunkowania, z uwzględnieniem ich omówienia z pacjentką, tak aby zapewnić jej zaangażowanie i stosowanie się do zaleceń dotyczących wybranych środków.

### **Testy ciążowe**

Zgodnie z miejscową praktyką, zalecane jest przeprowadzenie nadzorowanych przez personel medyczny testów ciążowych o minimalnej czułości 25 mIU/mL w sposób opisany poniżej.

#### Przed rozpoczęciem terapii

Co najmniej na jeden miesiąc po rozpoczęciu stosowania antykoncepcji oraz krótko (optymalnie na kilka dni) przed pierwszym przepisaniem produktu leczniczego, u pacjentki powinien być przeprowadzony test ciążowy nadzorowany przez personel medyczny. Test ten powinien wykazać, że pacjentka nie jest w ciąży w momencie rozpoczęcia leczenia izotretynołą.

#### Wizyty kontrolne

Wizyty kontrolne należy przeprowadzać w regularnych odstępach czasu, optymalnie co miesiąc. Należy ustalić konieczność przeprowadzenia wielokrotnych comiesięcznych testów ciążowych zgodnie z lokalnymi praktykami, biorąc pod uwagę między innymi aktywność seksualną pacjentki, ostatnie cykle miesiączkowe (zaburzenia miesiączkowania, nieregularne miesiączkowanie 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 Isoderm 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 Isoderm 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 Isoderm zawarty w spermie pacjentów leczonych produktem Isoderm nie jest wystarczająco wysoki, aby był związany z teratogennym działaniem. Pacjenci płci męskiej powinni pamiętać, że nie wolno im dzielić się produktem leczniczym z żadną inną osobą, a szczególnie z kobietami.

### **Dodatkowe środki ostrożności**

Pacjentów należy pouczyć, aby nigdy nie przekazywali tego produktu leczniczego innej osobie i aby zwrócili wszystkie nieużyte kapsułki farmaceutyczne po zakończeniu leczenia.

Pacjenci nie powinni być dawcami krwi w trakcie terapii i przez 1 miesiąc po zaprzestaniu przyjmowania izotretynoiny, z powodu potencjalnego zagrożenia dla płodu u pacjentki w ciąży otrzymującej transfuzję krwi.

### **Materiały edukacyjne**

Aby pomóc w zapobieganiu ekspozycji płodu na działanie izotretynoiny lekarzom wypisującym receptę, farmaceutom i pacjentom, przedstawiciel podmiotu odpowiedzialnego udostępni materiały edukacyjne w celu zwiększenia skuteczności ostrzeżeń o teratogenności izotretynoiny, udzielenia porad na temat antykoncepcji przed rozpoczęciem terapii i poinformowania o konieczności przeprowadzania testów ciążowych.

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

### **Zaburzenia psychiczne**

U pacjentów leczonych izotretynoina (patrz punkt 4.8) zgłaszane były: depresja, nasilenie się depresji, lęk, skłonność do agresji, wahania nastroju, objawy psychotyczne oraz, bardzo rzadko, myśli samobójcze, próby samobójcze i samobójstwa (patrz punkt 4.8). Szczególna ostrożność konieczna jest u pacjentów z depresją w wywiadzie. Wszyscy pacjenci powinni być monitorowani pod względem objawów depresji i w razie konieczności, kierowani na odpowiednie leczenie. Jednak przerwanie podawania izotretynoiny może nie być wystarczające, aby złagodzić te objawy, dlatego konieczna może być dalsza ocena psychiatryczna lub psychologiczna.

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

### **Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej**

Na początku terapii niekiedy obserwuje się zaostrzenie objawów trądziku, jednak ustępuje ono wraz z kontynuacją leczenia, zwykle w ciągu 7 – 10 dni i 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, ze względu na ryzyko powstawania blizn o nietypowym umiejscowieniu oraz, rzadziej, pozapalnych przebarwień lub

odbarwień w leczonych miejscach skóry. Co najmniej do 6 miesięcy po zakończeniu leczenia izotretynoiną należy zaniechać depilacji z użyciem wosku, z uwagi na ryzyko zerwania naskórka. Należy unikać jednoczesnego stosowania izotretynoiny z podawanymi miejscowo lekami keratolitycznymi lub produktami złuszczejącymi stosowanymi w leczeniu trądziku, gdyż może to prowadzić do nadmiernego podrażnienia skóry (patrz punkt 4.5).

Należy poradzić pacjentom, żeby od początku leczenia izotretynoiną stosowali do nawilżania skóry maść lub krem oraz balsam do ust, ponieważ izotretynoina powoduje wysuszenie 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 oczu, zmętnienie rogówki, pogorszenie widzenia w ciemnościach i zapalenie rogówki na ogół ustępuje po przerwaniu leczenia. Suchość oczu można łagodzić, stosując maść nawilżającą do oczu albo produkt zastępujący łzy. Może wystąpić nietolerancja soczewek kontaktowych, co może oznaczać, że podczas leczenia pacjent będzie musiał 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). W niektórych przypadkach może to prowadzić do potencjalnie zagrażającej życiu rhabdomyolizy.

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 wskazań klinicznych do częstszego ich kontrolowania. Opisywano przemijające i odwracalne zwiększenie aktywności aminotransferaz. W wielu przypadkach wartości te mieściły się w zakresie prawidłowych wartości i podczas leczenia powracały do stanu początkowego. Gdyby jednak doszło do utrzymującego się i klinicznie istotnego zwiększenia aktywności aminotransferaz, należy rozważyć zmniejszenie dawki lub zaprzestanie leczenia izotretynoiną.

## **Niewydolność nerek**

Zaburzenia czynności nerek i niewydolność nerek nie mają wpływu na właściwości farmakokinetyczne izotretynoiny. Dlatego też 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 wskazań klinicznych do częstszego ich kontrolowania. Zwiększone stężenia lipidów powracają na ogół do wartości prawidłowych po zmniejszeniu dawki lub zakończeniu terapii, może również wystąpić odpowiedź na zmianę diety.

Opisywano związek między stosowaniem izotretynoiny a zwiększeniem stężeń trójglicerydów w osoczu. Należy zaprzestać leczenia izotretynoiną, jeżeli nie udaje się ustabilizować hipertrójglicerydemii do osiągnięcia 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 choroby Leśniowskiego-Crohna) u pacjentów bez zaburzeń jelitowych w wywiadzie. W razie wystąpienia ciężkiej biegunki (krwotocznej) należy natychmiast zaprzestać leczenia izotretynoiną.

## **Nietolerancja fruktozy**

Produkt Isoderm zawiera sorbitol. Nie należy stosować produktu u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją fruktozy.

## **Reakcje alergiczne**

Opisywano rzadkie przypadki reakcji anafilaktycznych, w niektórych przypadkach po uprzednim miejscowym stosowaniu retinoidów. Niekiedy 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.

Isoderm zawiera olej sojowy, dlatego stosowanie produktu w przypadku uczulenia na orzeszki ziemne lub soję jest przeciwwskazane.

Barwnik czerwien koszenilowa A (E 124) może wywoływać reakcje alergiczne, w tym ataki astmy. Alergia ta występuje częściej u osób, które są uczulone na kwas acetylosalicylowy.

## **Pacjenci z grupy dużego ryzyka**

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

## **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.

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).

Należy unikać jednoczesnego stosowania izotretynoiny z podawanymi miejscowo lekami keratolitycznymi lub produktami złuszczącymi stosowanymi w leczeniu trądziku, gdyż może to prowadzić do nadmiernego podrażnienia skóry (patrz punkt 4.4).

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

##### Ciąża

Stosowanie izotretynoiny w okresie ciąży jest **bezwzględnie** przeciwwskazane (patrz punkt 4.3 i 4.4). Jeżeli pomimo zachowania wymaganych, wymienionych wcześniej 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/zniekształcenia 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 stożka i pnia tętniczego, takie jak tetralogia Fallota, przełożenie dużych naczyń, defekty przegrody), wady grasicy i przytarczyc. Ponadto częściej występują poronienia samoistne.

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

##### Karmienie piersią

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

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

W bardzo rzadkich przypadkach zgłaszano senność, zawroty głowy i zaburzenia widzenia. Pacjentów należy ostrzec, że w przypadku wystąpienia powyższych objawów nie powinni prowadzić pojazdów, obsługiwać maszyn ani brać udziału w jakichkolwiek innych działaniach, w których mogliby narazić siebie lub innych na niebezpieczeństwo.

#### 4.8. Działania niepożądane

Częstość występowania działań niepożądanych określono następująco:

Bardzo często	( $\geq 1/10$ );
Często	( $\geq 1/100$ do $< 1/10$ );
Niezbyt często	( $\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$ );
Rzadko	( $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$ );
Bardzo rzadko	( $< 1/10\ 000$ );
Częstość nieznana	(częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).



Do działań niepożądanych najczęściej zgłaszanych podczas stosowania izotretynoiny należą: suchość skóry i błon śluzowych, np. warg (zapalenie warg), suchość błony śluzowej nosa (krwawienia z nosa), oraz oka (zapalenie spojówek).

Niektóre działania niepożądane izotretynoiny zależą od dawki. Objawy niepożądane na ogół ustępują po zmianie dawki lub zaprzestaniu leczenia, niektóre mogą jednak utrzymywać się po zakończeniu leczenia.

<i>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze:</i>	
Bardzo rzadko	Zakażenia (skóry i błon śluzowych) wywołane przez bakterie Gram-dodatnie
<i>Zaburzenia krwi i układu chłonnego:</i>	
Bardzo często	Niedokrwistość, przyśpieszone opadanie krwinek czerwonych (OB), małopłytkowość, nadpłytkowość
Często	Neutropenia
Bardzo rzadko	Limfadenopatia
<i>Zaburzenia układu immunologicznego:</i>	
Rzadko	Skórne reakcje alergiczne, reakcje anafilaktyczne, nadwrażliwość
<i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania:</i>	
Bardzo rzadko	Cukrzyca, hiperurykemia
<i>Zaburzenia psychiczne:</i>	
Rzadko	Depresja, nasilenie objawów depresji, skłonność do agresji, lęk, zmiany nastroju
Bardzo rzadko	Samobójstwo, próby samobójcze, myśli samobójcze, zaburzenia psychiatryczne, zaburzenia zachowania
<i>Zaburzenia układu nerwowego:</i>	
Często	Ból głowy
Bardzo rzadko	Łagodne nadciśnienie wewnątrzczaszkowe, drgawki, sennaść, zawroty głowy
<i>Zaburzenia oka:</i>	
Bardzo często	Zapalenie powiek, zapalenie spojówek, zespół suchego oka, podrażnienie oka
Bardzo rzadko	Nieostre widzenie, zaćma, ślepoty na barwy (ograniczenie widzenia barw), nietolerancja soczewek kontaktowych, zmętnienie rogówki, pogorszenie widzenia w ciemnościach, zapalenie rogówki, obrzęk tarczy nerwu wzrokowego (jako objaw łagodnego nadciśnienia wewnątrzczaszkowego), światłowstręt, zaburzenia widzenia
<i>Zaburzenia ucha i błędnika:</i>	
Bardzo rzadko	Pogorszenie słuchu
<i>Zaburzenia naczyniowe:</i>	
Bardzo rzadko	Zapalenie naczyń (np. ziarniniak Wegenera, alergiczne zapalenie naczyń)

<i>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia:</i>	
Często	Krwawienie z nosa, suchość błony śluzowej nosa, zapalenie jamy nosowo-gardłowej
Bardzo rzadko	Skurcz oskrzeli (szczególnie u pacjentów z astmą), chrypka
<i>Zaburzenia żołądka i jelit:</i>	
Bardzo rzadko	Zapalenie okrężnicy, zapalenie jelita krętego, suchość błony śluzowej gardła, krwotoki z przewodu pokarmowego, biegunka krwotoczna i zapalna choroba jelit, nudności, zapalenie trzustki (patrz punkt 4.4)
<i>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:</i>	
Bardzo często	Zwiększenie aktywności aminotransferaz (patrz punkt 4.4)
Bardzo rzadko	Zapalenie wątroby
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:</i>	
Bardzo często	Zapalenie warg, zapalenie skóry, suchość skóry, miejscowe złuszczenie skóry, świąd, rumieniowata wysypka na skórze, wrażliwość skóry na uszkodzenia (ryzyko urazu w wyniku tarcia)
Rzadko	Wyłysienie
Bardzo rzadko	Trądzik piorunujący, zaostrzenie przebiegu trądziku (nawrót trądziku), rumień (na twarzy), wykwity, zaburzenia włosów, hirsutyzm, dystrofia paznokci, zanokcica, reakcja nadwrażliwości na światło, ziarniniak ropotwórczy, przebarwienia skóry, nasilone pocenie się
Częstość nieznana	Rumień wielopostaciowy, zespół Stevensa-Johnsona, martwica toksyczno-rozplywna naskórka
<i>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej:</i>	
Bardzo często	Ból stawów, ból mięśni, ból pleców (szczególnie u młodzieży)
Bardzo rzadko	Zapalenie stawów, wapnica (zwapnienie więzadeł i ścięgien), przedwczesne zarośnięcie nasad kości, wyrośle kostne, przerost kości, zmniejszenie gęstości kości, zapalenie ścięgien
Częstość nieznana	Rabdomioliza
<i>Zaburzenia nerek i dróg moczowych:</i>	
Bardzo rzadko	Kłębuszkowe zapalenie nerek
<i>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</i>	
Częstość nieznana	Zaburzenia czynności seksualnych, w tym zaburzenia erekcji i zmniejszenie libido, ginekomastia
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:</i>	
Bardzo rzadko	Nadmierne tworzenie tkanki ziarniniakowej, złe samopoczucie

<i>Badania diagnostyczne:</i>	
Bardzo często	Zwiększenie stężenia trójglicerydów w surowicy krwi, zmniejszenie stężenia lipoprotein o dużej gęstości
Często	Zwiększenie stężenia cholesterolu w surowicy krwi, zwiększenie stężenia glukozy we krwi, krwimocz, białkomocz
Bardzo rzadko	Zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej we krwi

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

e-mail: [ndl@urpl.gov.pl](mailto:ndl@urpl.gov.pl)

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

#### **4.9. Przedawkowanie**

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

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1. Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwtrądzikowe do stosowania ogólnego, kod ATC: D10BA01

#### Mechanizm działania

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

Dokładny mechanizm działania izotretynoiny nie został 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 ostatecznie zmian zapalnych. Izotretynoina hamuje proliferację komórek łojowych i w przebiegu trądziku działa w taki sposób, że odtwarza prawidłowy proces różnicowania się tych komórek. Łój jest głównym substratem sprzyjającym rozwojowi bakterii *Propionibacterium acnes*. Zmniejszenie jego wydzielania hamuje więc namnażanie się bakterii w obrębie kanalika wyprowadzającego gruczołu łojowego.

### **5.2. Właściwości farmakokinetyczne**

### Wchłanianie

Wchłanianie izotretynoiny z przewodu pokarmowego jest zmienne i liniowo zależne od dawki w zakresie wartości terapeutycznych. Nie określono całkowitej biodostępności izotretynoiny, gdyż nie ma postaci dożylnego leku przeznaczonej do stosowania u ludzi, jednak ekstrapolacja wyników uzyskanych w doświadczeniach na psach wskazuje na niewielką i zmienną układową biodostępność. Biodostępność leku, gdy jest podawany z pokarmem jest dwa razy większa niż jego biodostępność, gdy jest podawany na czczo.

### Dystrybucja

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

### Metabolizm

Po podaniu doustnym izotretynoiny w osoczu krwi wyodrębniono trzy główne metabolity: 4-oksoizotretynoinę, tretynoinę (kwas all-trans-retynowy) i 4-oksotretynoinę. W szeregu badań *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 glukuronidy. Głównym metabolitem jest 4-oksoizotretynoina, której stężenie w osoczu w stanie równowagi stężeń jest 2,5 razy większe niż stężenie substancji macierzystej.

Metabolizm tretynoiny jest związany z metabolizmem izotretynoiny, ponieważ izotretynoina i tretynoina (kwas all-trans-retynowy) ulegają wzajemnym odwracalnym przemianom jedna w drugą (interkonwersja). Szacuje się, że 20%-30% dawki izotretynoiny ulega izomeryzacji.

Krażenie jelitowo-wątrobowe przypuszczalnie ma duże znaczenie w farmakokinetyce izotretynoiny u ludzi. Badania metabolizmu *in vitro* wskazują, że w metabolizmie izotretynoiny do 4-oksoizotretynoiny i tretynoiny uczestniczy szereg enzymów CYP. Wydaje się, że żaden enzym nie odgrywa dominującej roli. Izotretynoina i jej metabolity nie mają istotnego wpływu na aktywność CYP.

### 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 retynoidem występującym fizjologicznie. Po upływie dwóch tygodni po zakończeniu leczenia izotretynoiną uzyskuje się stężenia właściwe dla endogennych retynoidów.

### 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 osoczkowego izotretynoiny ani 4-oksoizotretynoiny.

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

### Toksyczność po podaniu jednorazowym

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

### Toksyczność po podaniu wielokrotnym

Długotrwałe badanie na szczurach, trwające 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 izotretynoiną. Nawet zwierzęta doświadczalne, których stan ogólny był zły, w ciągu 1–2 tygodni w większości wyzdrowiały.

#### Mutagenność i rakotwórczość

W badaniach *in vitro* oraz *in vivo* na zwierzętach stwierdzono, że izotretynoina nie ma działania mutagennego ani rakotwórczego.

#### Toksyczny wpływ na reprodukcję

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

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

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.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

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

Olej sojowy oczyszczony  
all-*rac*- $\alpha$ -Tokoferol  
Disodu edetynian  
Butylohydroksyanizol  
Olej roślinny uwodorniony  
Olej sojowy częściowo uwodorniony  
Wosk pszczeli żółty

#### **Oślonka kapsułki:**

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

### **6.2. Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3. Okres ważności**

3 lata.

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

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu.

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

Wielkość opakowania:

30 kapsułek

Blistry PVC/PVDC/Aluminium, w tekturowym pudełku.

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

Bez szczególnych wymagań.

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

SUN-FARM Sp. z o.o.

ul. Dolna 21

05-092 Łomianki

#### **8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Pozwolenie nr 18136

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 20.04.2011

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 28.02.2017

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

03.2019