

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

1. NÁZOV LIEKU

Aknenormin 10
10 mg mäkké kapsuly

Aknenormin 20
20 mg mäkké kapsuly

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Aknenormin 10: Jedna mäkká kapsula obsahuje 10 mg izotretinoínu.

Aknenormin 20: Jedna mäkká kapsula obsahuje 20 mg izotretinoínu.

Pomocné látky so známym účinkom

Kapsuly Aknenormin 10 mg obsahujú 132,8 mg rafinovaného sójového oleja; 7,7 mg čiastočne hydrogenovaného sójového oleja; 5,3 mg sorbitolu a 0,0026 mg červene košenilovej A (E 124). Kapsuly Aknenormin 20 mg obsahujú 265,6 mg rafinovaného sójového oleja; 15,4 mg čiastočne hydrogenovaného sójového oleja; 17,0 mg sorbitolu a 0,34 mg červene košenilovej A (E 124).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Mäkká kapsula.

Aknenormin 10: Svetlofialové podlhovasté mäkké želatínové kapsuly, ktoré obsahujú žltlooranžovú nepriehľadnú viskóznú tekutinu.

Aknenormin 20: Gaštanovohnedé podlhovasté mäkké želatínové kapsuly, ktoré obsahujú žltlooranžovú nepriehľadnú viskóznú tekutinu.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Závažné formy akné (ako je nodulárne akné alebo acne conglobata alebo akné s rizikom trvalého zjazvenia), ktoré sú rezistentné voči primeraným postupom štandardnej liečby systémovými antibiotikami a lokálnej liečbe.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Izotretinoín môže byť predpísaný iba lekárom alebo pod dohľadom lekára, ktorý má skúsenosti s používaním systémových retinoidov na liečbu závažného akné a s dokonalou znalosťou rizík liečby izotretinoínom a možnosťami sledovania.

Kapsuly sa majú užívať raz alebo dvakrát denne spolu s jedlom.

Dospelí, vrátane dospievajúcich a starších pacientov

Liečba izotretinoínom sa má začať dávkou 0,5 mg/kg denne. Terapeutická odpoveď na izotretinoín a niektoré vedľajšie účinky závisia od dávkovania a líšia sa medzi pacientmi. Preto je počas liečby nutná individuálna úprava dávkovania. U väčšiny pacientov sa dávka pohybuje od 0,5 – 1,0 mg/kg denne.

Dlhodobá remisia a miera recidívy majú väčšiu súvislosť s celkovou podanou dávkou než s dĺžkou liečby alebo dennou dávkou. Ukázalo sa, že sa nedá očakávať žiadny ďalší významný prínos nad rámec kumulatívnej liečebnej dávky 120 – 150 mg/kg. Dĺžka liečby závisí od individuálnej dennej dávky. Na dosiahnutie remisie zvyčajne postačuje liečebný cyklus 16 – 24 týždňov.

U väčšiny pacientov sa dosiahne úplné odstránenie akné počas jedného liečebného cyklu.

V prípade jednoznačnej recidívy sa môže zväziť ďalší liečebný cyklus izotretinoínom s použitím rovnakej dennej dávky a kumulatívnej liečebnej dávky. Keďže sa dá ďalšie zlepšenie akné pozorovať až 8 týždňov po ukončení liečby, ďalší liečebný cyklus sa nemá zvažovať minimálne pred uplynutím tohto obdobia.

Pacienti so závažnou renálnou insuficienciou

U pacientov so závažnou renálnou insuficienciou sa má liečba začať nižšou dávkou (napr. 10 mg/deň). Dávka sa má potom zvýšiť na 1 mg/kg/deň alebo až na maximálnu dávku, ktorú pacient toleruje (pozri časť 4.4 „Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní“).

Pediatrická populácia

Izotretinoín nie je indikovaný na liečbu prepubertálnych akné a neodporúča sa pacientom mladším ako 12 rokov.

Pacienti s intoleranciou

U pacientov, u ktorých sa dokázala závažná intolerancia na odporúčanú dávku, sa môže v liečbe pokračovať nižšou dávkou s následkami dlhšieho trvania liečby a vyššieho rizika recidívy. Za účelom dosiahnutia maximálnej novej účinnosti u týchto pacientov sa má normálne pokračovať v liečbe s najvyššou možnou tolerovanou dávkou.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivosť na liečivo, červeň košenilovú A (E 124), arašidy alebo sóju alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Izotretinoín je kontraindikovaný u žien, ktoré sú gravidné alebo dojčia. (Pozri časť 4.6 „Fertilita, gravidita a laktácia“).

Izotretinoín je kontraindikovaný u žien vo fertilnom veku, pokiaľ nie sú splnené všetky podmienky Programu na prevenciu tehotenstva (pozri časť 4.4 „Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní“).

Izotretinoín je tiež kontraindikovaný u pacientov:

- s hepatálnou insuficienciou,
- so značne zvýšenými hodnotami lipidov v krvi,

- s hypervitaminózou A,
- s precitlivosťou na izotretinoín, sójový olej, sóju alebo arašidy alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1,
- pri súbežnej liečbe s tetracyklínmi (pozri časť 4.5 „Liekové a iné interakcie”).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Teratogénne účinky

Aknenormin je silný teratogén pre ľudí spôsobujúci vysoký výskyt závažných a život ohrozujúcich vrodených porúch.

Aknenormin je prísne kontraindikovaný u:

- tehotných žien,
- žien vo fertilnom veku, pokiaľ nespĺňajú všetky podmienky Programu na prevenciu tehotenstva.

Program na prevenciu tehotenstva

Tento liek je TERATOGENNÝ.

Izotretinoín je kontraindikovaný u žien vo fertilnom veku, pokiaľ nie sú splnené všetky nasledujúce podmienky programu na prevenciu tehotenstva:

- Pacientka má závažnú formu akné (ako je nodulárne akné alebo acne conglobata alebo akné s rizikom trvalého zjazvenia), ktorá je rezistentná voči primeraným postupom štandardnej liečby systémovými antibiotikami a lokálnej liečbe (pozri časť 4.1 „Terapeutické indikácie”).
- Možnosť otehotnenia sa musí posúdiť u všetkých pacientok.
- Pacientka porozumela teratogénnemu riziku v prípade gravidity.
- Pacientka chápe nutnosť striktných lekárskeho kontrol v stanovených mesačných intervaloch.
- Pacientka chápe a akceptuje nutnosť používania účinnej antikoncepcie bez prerušenia 1 mesiac pred začiatkom liečby, počas liečby a 1 mesiac po ukončení liečby. Má sa použiť aspoň jedna vysoko účinná (t. j. nezávislá od používateľky) alebo dve doplňujúce sa formy antikoncepcie závislé od používateľky.
- Pri výbere antikoncepcnej metódy sa majú zhodnotiť individuálne okolnosti v každom jednotlivom prípade prediskutovaním s pacientkou, aby sa zaručilo nasadenie a dodržiavanie vybranej antikoncepcnej metódy.
- Dokonca aj keď má pacientka amenoreu, musí dodržiavať všetky rady týkajúce sa účinnej antikoncepcie.
- Pacientka je informovaná a chápe potenciálne následky gravidity, ako aj nutnosť okamžite konzultovať s lekárom, ak vznikne riziko gravidity, alebo ak by mohla otehotnieť.
- Pacientka chápe nutnosť podstúpiť test gravidity pred liečbou, počas liečby ideálne raz mesačne a 1 mesiac po ukončení liečby a akceptuje túto skutočnosť.
- Pacientka potvrdila, že porozumela rizikám a nevyhnutným opatreniam spojeným s užívaním izotretinoínu.

Tieto podmienky sa týkajú aj žien, ktoré v súčasnosti nie sú sexuálne aktívne, pokiaľ predpisujúci lekár nerozhodne, že u nich naozaj neexistuje žiadne riziko gravidity.

Predpisujúci lekár sa musí uistiť, že:

- Pacientka spĺňa podmienky na prevenciu tehotenstva, ako je uvedené vyššie, vrátane potvrdenia, že rozumie daným skutočnostiam.
- Pacientka akceptovala vyššie uvedené podmienky.
- Pacientka rozumie, že musí dôsledne a správne používať jednu vysoko účinnú metódu antikoncepcie (t. j. nezávislú od používateľky) alebo dve doplňujúce sa metódy antikoncepcie závislé od používateľky najmenej 1 mesiac pred začiatkom liečby, pokračovať v používaní účinnej antikoncepcie počas liečebného obdobia a aspoň 1 mesiac po ukončení liečby.

- Pred liečbou, počas liečby a 1 mesiac po ukončení liečby boli výsledky tehotenských testov negatívne. Dátumy a výsledky testov sa musia zaznamenať.

Ak pacientka liečená izotretinoínom otehotnie, liečba sa musí ukončiť a pacientka sa má odoslať na posúdenie a konzultáciu k špecialistovi so skúsenosťami v teratológii.

Ak pacientka otehotnie po ukončení liečby, riziko závažných a ťažkých vrodených porúch plodu pretrváva až do úplnej eliminácie lieku z tela, čo je obdobie do jedného mesiaca po ukončení liečby.

Antikoncepcia

Pacientkam sa musia poskytnúť komplexné informácie o prevencii tehotenstva a musia sa s nimi prekonzultovať všetky možnosti účinnej antikoncepcie, ak ju ešte nepoužívajú. Ak predpisujúci lekár nemôže poskytnúť túto informáciu, pacientka sa má obrátiť na príslušného zdravotníckeho pracovníka.

Minimálnou požiadavkou pre pacientky s potenciálnym rizikom otehotnenia musí byť použitie aspoň jednej účinnej antikoncepcie (t. j. nezávislej od používateľky) alebo dvoch doplňujúcich sa foriem antikoncepcie závislých od používateľky. Pacientky musia antikoncepciu používať najmenej 1 mesiac pred začiatkom liečby, počas liečby a aspoň 1 mesiac po ukončení liečby izotretinoínom, dokonca aj pacientky s amenoreou.

Pri výbere antikoncepcnej metódy sa majú zhodnotiť individuálne okolnosti v každom jednotlivom prípade prediskutovaním s pacientkou, aby sa zaručilo nasadenie a dodržiavanie vybranej antikoncepcnej metódy.

Tehotenské testy

Pod lekárske dohľadom sa odporúča vykonať testy na graviditu s minimálnou citlivosťou 25 mIU/ml nasledovne.

Pred začatím liečby

Test gravidity pod lekárske dohľadom sa má vykonať až keď pacientka používa účinnú antikoncepciu najmenej jeden mesiac a krátko (pár dní) pred prvým predpísaním lieku. Tento test má zaručiť, že pacientka nie je gravidná, keď začína liečbu s izotretinoínom.

Následné návštevy

Následné lekárske kontroly sa majú naplánovať v pravidelných intervaloch, ideálne raz mesačne. Potreba opakovania testov gravidity pod lekárske dohľadom raz mesačne sa má určiť aj na základe zváženia sexuálnej aktivity pacientky, aktuálneho stavu menštruácie (abnormálna menštruácia, vynechanie menštruácie alebo amenorea) a metódy antikoncepcie. V indikovaných prípadoch sa majú testy na graviditu vykonať v deň predpísania lieku alebo do troch dní pred návštevou predpisujúceho lekára.

Ukončenie liečby

1 mesiac po ukončení liečby majú ženy podstúpiť posledný tehotenský test.

Obmedzenia týkajúce sa predpisovania a výdaja lieku

Predpísanie Aknenorminu ženám vo fertilnom veku sa má obmedziť na 30 dní liečby a pokračovanie liečby vyžaduje nové predpísanie lieku zahŕňajúce vykonanie testu na graviditu a dohľad. V ideálnom prípade vykonanie testu gravidity, predpísanie Aknenorminu a jeho výdaj sa majú uskutočniť v jeden deň.

Tieto mesačné kontroly umožnia zabezpečiť vykonávanie pravidelného testu na graviditu a dohľad a zaručia, že pacientka pred nasledujúcim cyklom liečby nie je tehotná.

Mužskí pacienti

Dostupné údaje naznačujú, že hladina expozície plodu zo semena pacientov užívajúcich Aknenormin nie je dostatočne významná na to, aby bola spájaná s teratogénnymi účinkami Aknenorminu. Pacienti mužského pohlavia sa majú upozorniť, že tento liek nesmú dávať nikomu inému, najmä nie ženám.

Ďalšie opatrenia

Pacienti majú byť poučení, aby tento liek nikdy nedávali inej osobe a na konci liečby vrátili do lekárne všetky nepoužité kapsuly.

Pacienti nesmú darovať krv počas liečby a 1 mesiac po ukončení liečby izotretinoínom kvôli potenciálnemu riziku pre plod gravidnej príjemkyne transfúzie.

Vzdelávací materiál

Na pomoc lekárom, lekárnikom a pacientom, aby sa zabránilo expozícii plodu izotretinoínu, držiteľ rozhodnutia o registrácii zabezpečí vzdelávací materiál s upozoreniami na teratogenitu izotretinoínu, s radami o antikoncepcii, ktorú je potrebné nasadiť pred začiatkom liečby a s poučením o potrebe testovania gravidity.

Lekári majú poskytnúť všetkým pacientom, ženám aj mužom, kompletne informácie určené pre pacientov o teratogénnom riziku a prísnych opatreniach na zabránenie gravidity, ktoré sú uvedené v Programe na prevenciu tehotenstva.

Psychické poruchy

U pacientov liečených izotretinoínom boli hlásené depresia, zhoršenie depresie, úzkosť, agresívne sklony, zmeny nálad, psychotické symptómy a veľmi zriedkavo samovražedné myšlienky, pokusy o samovraždu a samovražda (pozri časť 4.8). Osobitnú starostlivosť je potrebné venovať pacientom s anamnézou depresie a všetci pacienti sa majú sledovať pre prejavy depresie, ktoré ak nastanú, musia sa adekvátne liečiť. Prerušenie liečby izotretinoínom však môže byť nedostatočné na zmiernenie symptómov, a preto môže byť potrebné ďalšie psychiatrické alebo psychologické zhodnotenie stavu.

Upovedomenie rodiny a rodinných známych môže byť užitočné na odhalenie zhoršenia mentálneho zdravia.

Poruchy kože a podkožného tkaniva

Počas začiatkovej fázy sa príležitostne pozoruje akútna exacerbácia akné, vymizne však pri pokračovaní liečby, zvyčajne počas 7 – 10 dní a väčšinou si nevyžaduje úpravu dávky.

Je potrebné sa vyhnúť vystaveniu intenzívnemu slnečnému žiareniu alebo UV lúčom. Ak je to nutné, má sa použiť ochranný prostriedok na opaľovanie s vysokým ochranným faktorom - minimálne SFP 15.

U pacientov liečených izotretinoínom sa má vyhnúť agresívnej chemickej dermoabrázii a ošetrovaniam pokožky laserom počas obdobia 5-6 mesiacov po ukončení liečby z dôvodu rizika hypertrofických jaziev v atypických oblastiach a zriedkavejšie pozápalovej hyperpigmentácii alebo hypopigmentácii v ošetrovaných oblastiach. Depilácia voskom sa u pacientov liečených izotretinoínom nemá vykonávať minimálne 6 mesiacov po liečbe z dôvodu rizika odtrhnutia epidermu.

Je potrebné vyhnúť sa súbežnému podávaniu izotretinoínu s lokálnymi keratolytikami alebo exfoliatívnymi látkami proti akné, lebo sa môže zvyšovať lokálne podráždenie.

V súvislosti s užívaním izotretinínu sa vyskytli hlásenia závažných kožných reakcií po uvedení lieku na trh (napr. multiformný erytém [EM], Stevensov-Johnsonov syndróm [SJS] a toxická epidermálna nekrolýza [TEN]). Keďže sa tieto udalosti dajú len ťažko rozlíšiť od iných kožných reakcií, ktoré sa môžu vyskytnúť (pozri časť 4.8), pacienti musia byť upozornení na prejavy a symptómy a pri ťažkých kožných reakciách musia byť dôkladne sledovaní. Pri podozrení na závažnú kožnú reakciu sa musí užívanie izotretinínu prerušiť.

Pacientom sa má odporučiť, aby od začiatku liečby používali hydratačnú masť na pokožku alebo krém a balzam na pery, lebo izotretinoín pravdepodobne spôsobuje suchosť pokožky a pier.

Poruchy oka

Suchosť očí, zákal rohovky, zhoršené nočné videnie a keratitída zvyčajne po ukončení liečby vymiznú. Boli hlásené prípady suchosti očí, ktoré neodzneli po ukončení liečby. Suchosť očí možno zmierniť používaním očnej masti so zvlhčujúcim účinkom alebo umelých slz. Môže sa objaviť neznášanlivosť kontaktných šošoviek, preto bude možno nutné, aby pacient počas liečby nosil okuliare.

Zaznamenala sa tiež znížená schopnosť videnia za tmy, u niektorých pacientov s náhlym nástupom (pozri časť 4.7 „Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje“). Pacientom s poruchami videnia sa má odporučiť odborné oftalmologické vyšetrenie. Možno bude nutné vysadenie izotretinoínu.

Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva

U pacientov užívajúcich izotretinoín, najmä u takých, ktorí sú vystavení značnej telesnej námahe, sa hlásili myalgia, artralgia a zvýšené hodnoty sérovej kreatínfosfokinázy (CK). Závažné zvýšenie hodnôt CK môže byť znakom rabdomyolýzy (pozri časť 4.8 „Nežiaduce účinky“).

Keďže sa zdá, že Aknenormin má synergický účinok na CK (kreatínfosfokinázu), pacienti vykonávajúci intenzívnu športovú činnosť si musia byť vedomí rizika rabdomyolýzy. Varovné príznaky môžu byť bolesť svalov, tmavý moč a slabosť. Počas liečby Aknenorminom sa treba vyhnúť intenzívnej športovej činnosti, aby sa znížilo riziko nežiaducich účinkov na svaly. Lekári nesmú byť ochotní predpísať Aknenormin pacientom súbežne liečeným liekmi s myotoxickým potenciálom, ako sú HMG-CoA inhibitory reduktázy (statíny), kortikosteroidy, kolchicín a penicilamín a pacientom s ťažkou závislosťou na alkohole.

U pacientov so zvýšeným rizikom svalových nežiaducich účinkov sa majú kontrolovať hodnoty CK v rámci bežných krvných testov, alebo v tesnej časovej súvislosti k telesnej námahe u pacientov vykonávajúcich intenzívnu športovú činnosť. V prípade závažného zvýšenia hodnôt CK sa má Aknenormin vysadiť.

Po niekoľkých rokoch podávania veľmi vysokých dávok na liečbu porúch keratinizácie sa objavili zmeny na kostiach, vrátane predčasného uzavretia epifýzy, hyperostózy a kalcifikácia šliach a väzov. Dávkovanie, dĺžka liečby a celková kumulatívna dávka u týchto pacientov všeobecne vysoko prekročovali odporúčané dávkovanie na liečbu akné.

U pacientov liečených izotretinoínom bola hlásená sakroilitída. Aby bolo možné odlíšiť sakroilitídu od iných príčin bolesti chrbta, u pacientov s klinickými prejavmi sakroilitídy môže byť potrebné ďalšie vyšetrenie vrátane zobrazovacích vyšetrení, napríklad magnetická rezonancia (MR). V prípadoch hlásených po uvedení lieku na trh sakroilitída ustúpila po vysadení Aknenorminu a náležitej liečbe.

Benígna intrakraniálna hypertenzia

Zaznamenali sa prípady benígnej intrakraniálnej hypertenzie, v niektorých z týchto prípadov sa súbežne použili tetracyklíny (pozri časť 4.3 „Kontraindikácie“ a 4.5 „Liekové a iné interakcie“).

Znaky a symptómy benígnej intrakraniálnej hypertenzie zahŕňajú bolesti hlavy, nauzeu a vracanie, poruchy videnia a papiloedém. Pacienti, u ktorých sa vyvinie benígna intrakraniálna hypertenzia, musia okamžite ukončiť liečbu izotretinoínom.

Poruchy pečene a žlčových ciest

Pečeňové enzýmy sa majú skontrolovať pred liečbou, 1 mesiac po začiatku liečby a následne v 3-mesačných intervaloch, pokiaľ nie je klinicky indikované častejšie sledovanie. Zaznamenalo sa prechodné a reverzibilné zvýšenie pečeňových transamináz. V mnohých prípadoch sa tieto zmeny pohybovali v oblasti normálneho rozpätia a hodnoty sa počas liečby vrátili na východiskové hladiny. Ak by však došlo k trvalým klinicky relevantným zvýšeniam hladín transaminázy, má sa zväziť zníženie dávky alebo vysadenie.

Renálna insuficiencia

Renálna insuficiencia a zlyhanie obličiek neovplyvňujú farmakokinetiku izotretinoínu. Preto izotretinoín možno podávať pacientom s insuficienciou obličiek. Odporúča sa však, aby pacienti začali s nízkou dávkou a dávka sa postupne titrovala na maximálnu tolerovanú dávku (pozri časť 4.2 „Dávkovanie a spôsob podávania“).

Metabolizmus tukov

Sérové lipidy (hodnoty nalačno) sa majú skontrolovať pred liečbou, 1 mesiac po začiatku liečby a následne v 3-mesačných intervaloch, pokiaľ nie je klinicky indikované častejšie sledovanie. Zvýšené hodnoty sérových lipidov sa po znížení dávky alebo po ukončení liečby zvyčajne vrátia do normálu a môžu reagovať aj na diétne opatrenia.

Izotretinoín sa spája so zvyšovaním hladín triglyceridov v plazme. Izotretinoín sa má vysadiť, keď hypertriglyceridémia nemôže byť kontrolovaná na prijateľnej úrovni alebo keď sa objavia symptómy pankreatitídy (pozri časť 4.8 „Nežiaduce účinky“). Hodnoty nad 800 mg/dl alebo 9 mmol/l sa niekedy spájajú s akútnou pankreatitídou, ktorá môže byť fatálna.

Poruchy gastrointestinálneho traktu

Izotretinoín sa spája so zápalovými črevnými ochoreniami (vrátane ileitis regionalis) u pacientov bez intestinálnych porúch v anamnéze. Pacienti, u ktorých sa vyskytne závažná (hemoragická) hnačka, musia okamžite ukončiť liečbu izotretinoínom.

Alergické reakcie

Zriedkavo sa zaznamenali anafylaktické reakcie, v niektorých prípadoch po predchádzajúcej lokálnej expozícii retinoidom. Alergické kožné reakcie sa zaznamenali zriedkavo. Hlásili sa závažné prípady alergickej vaskulitídy, často s purpurou (modré a červené flaky) na končatinách a extrakutánne postihnutia. Závažné alergické reakcie si vyžadujú prerušenie liečby a starostlivé sledovanie.

Vysoko rizikovní pacienti

U pacientov s cukrovkou, obezitou, alkoholizmom alebo poruchami metabolizmu tukov, ktorí sa liečia izotretinoínom, môžu byť nutné častejšie kontroly hodnôt sérových lipidov a/alebo glukózy v krvi. Hlásili sa zvýšené hladiny cukru v krvi nalačno a počas liečby izotretinoínom sa diagnostikovali nové prípady cukrovky.

Informácie o niektorých pomocných látkach

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej kapsule, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Pacienti nemajú užívať vitamín A ako súběžnú liečbu, vzhľadom na riziko vzniku hypervitaminózy A.

Pri súběžnom používaní izotretinoínu a tetracyklínov sa hlásili prípady benígnej intrakraniálnej hypertenzie (pseudotumor cerebri). Preto sa má vyhnúť súběžnej liečbe tetracyklínmi (pozri časť 4.3 „Kontraindikácie” a časť 4.4 „Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní”).

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita je absolútnou kontraindikáciou liečby izotretinoínom (pozri časť 4.3 „Kontraindikácie”). Ak aj napriek týmto opatreniam dôjde k otehotneniu počas liečby izotretinoínom alebo v nasledujúcom mesiaci, existuje vysoké riziko veľmi ťažkej a závažnej malformácie plodu.

Fetálne malformácie, ktoré súvisia s expozíciou izotretinoínu zahŕňajú abnormality centrálného nervového systému (hydrocefalus, cerebelárne malformácie/anomálie, mikrocefália), dysmorfia tváre, rászštep podnebia, anomálie vonkajšieho ucha (absencia ušnic, malé alebo chýbajúce vonkajšie zvukovody), očné abnormality (mikroftalmia), srdcovo-cievne abnormality (konotrunkálne defekty ako Fallotova tetralógia, transpozícia veľkých ciev, defekty septa), abnormality týmusu a prištítnej žľazy. Je tiež zvýšený výskyt spontánnych potratov.

Keď dôjde k otehotneniu ženy liečenej izotretinoínom, liečba sa musí ukončiť a pacientka sa má odoslať na posúdenie a poradenstvo k lekárovi so špecializáciou alebo skúsenosťou v oblasti teratológie.

Laktácia

Izotretinoín je vysoko lipofilný, preto je veľmi pravdepodobné vylučovanie izotretinoínu do materského mlieka. Z dôvodu možnosti nežiaducich reakcií pre matku a exponované dieťa je užívanie izotretinoínu pre dojčiacu matku kontraindikované.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Počas liečby izotretinoínom sa v mnohých prípadoch vyskytlo znížené videnie za tmy, ktoré v zriedkavých prípadoch pretrvávalo po liečbe (pozri časť 4.4 „Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní” a časť 4.8 „Nežiaduce účinky”). Keďže sa u niektorých pacientov objavilo náhle, pacienti musia byť informovaní o tomto možnom probléme a upozornení na opatrnosť pri vedení vozidiel a obsluhu strojov.

4.8 Nežiaduce účinky

Nasledujúce symptómy sú pri užívaní izotretinoínu najčastejšie hlásenými nežiaducimi účinkami: suché sliznice, napr. pier, zápal pier, suchá nosová sliznica, krvácanie z nosa, suchosť očí, konjunktivitída, suchá koža. Niektoré nežiaduce účinky spájajúce sa s užívaním izotretinoínu sú závislé od dávky. Nežiaduce účinky sú spravidla reverzibilné po zmene dávky alebo po ukončení liečby, niektoré však môžu pretrvávať aj po ukončení liečby.

Infekcie a nákazy

Veľmi zriedkavé (< 1/10 000): infekcie (mukokutánne) grampozitívnymi baktériami.

Poruchy krvi a lymfatického systému

Veľmi časté ($\geq 1/10$): anémia, zvýšená rýchlosť sedimentácie červených krviniek, trombocytopénia, trombocytóza.

Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$): neutropénia.

Veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$): lymfadenopatia.

Poruchy imunitného systému

Zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$): alergické reakcie kože, anafylaktické reakcie, precitlivosť.

Poruchy metabolizmu a výživy

Veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$): diabetes mellitus, hyperurikémia.

Psychické poruchy

Zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$): depresia, zhoršenie depresií, sklony k agresivite, úzkosť, poruchy nálady.

Veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$): samovražedné myšlienky, pokus o samovraždu, samovražda, abnormálne správanie, psychotická porucha.

Poruchy nervového systému

Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$): bolesť hlavy.

Veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$): benígna intrakraniálna hypertenzia, kŕče, ospalosť.

Poruchy oka

Veľmi časté ($\geq 1/10$): blefaritída, konjunktivitída, suchosť oka, podráždenie oka.

Veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$): rozmazané videnie, katarakta, farbosleposť (obmedzené farebné videnie), intolerancia kontaktných šošoviek, zákal rohovky, znížené videnie v tme, keratitída, papilodém (ako znak benígnej intrakraniálnej hypertenzie), fotofóbia.

Poruchy ucha a labyrintu

Veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$): porucha sluchu.

Poruchy ciev

Veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$): vaskulitída (napr. Wegenerova granulomatóza, alergická vaskulitída).

Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína

Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$): krvácanie z nosa, sucho v nose, zápal nosohltana.

Veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$): bronchospazmus (najmä u pacientov s astmou), zachrípnutosť.

Poruchy gastrointestinálneho traktu

Veľmi zriedkavé (< 1/10 000): kolitída, ileitída, suchosť v hrdle, gastrointestinálne krvácanie, hemoragická hnačka a zápalové črevné ochorenie, nauzea, pankreatitída (pozri časť 4.4 „Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní“).

Poruchy pečene a žlčových ciest

Veľmi časté ($\geq 1/10$): zvýšené transaminázy (pozri časť 4.4 „Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní“)

Veľmi zriedkavé (< 1/10 000): hepatitída.

Poruchy kože a podkožného tkaniva

Veľmi časté ($\geq 1/10$): zápal pier, dermatitída, suchá koža, lokálna exfoliácia, svrbenie, erytematózna kožná vyrážka, zraniteľnosť kože (riziko poškodenia kože v dôsledku trenia).

Zriedkavé ($\geq 1/10 000$ až < 1/1 000): alopecia.

Veľmi zriedkavé (< 1/10 000): acne fulminans, zhoršenie (vzplanutie) akné, erytém (na tvári), exantém, poruchy vlasov, hirsutizmus, dystrofia nechťov, zápal nechťového lôžka, fotosenzibilná reakcia, pyogénny granulóm, hyperpigmentácia kože, zvýšené potenie.

Neznáme (z dostupných údajov): multiformný erytém, Stevensov-Johnsonov syndróm, toxická epidermálna nekrolýza.

Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva

Veľmi časté ($\geq 1/10$): artralgia, myalgia, bolesti chrbta (najmä u dospievajúcich pacientov).

Veľmi zriedkavé (< 1/10 000): artritída, kalcinóza (zvápenatenie väzov a šliach), predčasné uzavretie epifýzy, exostóza (hyperostóza), znížená hustota kostí, tendinitída.

Neznáme (z dostupných údajov): rabdomyolýza, sakroilitída

Poruchy obličiek a močových ciest

Veľmi zriedkavé (< 1/10 000): glomerulonefritída.

Neznáme (z dostupných údajov): uretritída.

Poruchy reprodukčného systému a prsníkov

Neznáme (z dostupných údajov): sexuálna dysfunkcia, vrátane erektilnej dysfunkcie a znížené libido, gynekomastia, vulvovaginálna suchosť.

Celkové poruchy a reakcie v mieste podania

Veľmi zriedkavé (< 1/10 000): granulačné tkanivo (zvýšená tvorba), nevoľnosť.

Laboratórne a funkčné vyšetrenia

Veľmi časté ($\geq 1/10$): zvýšené sérové triglyceridy, znížené HDL.

Časté ($\geq 1/100$ až < 1/10): zvýšený sérový cholesterol, zvýšená glukóza v krvi, hematúria, proteinúria.

Veľmi zriedkavé (< 1/10 000): zvýšená kreatínfosfokináza v krvi.

[Incidencia nežiaducich udalostí sa vypočítala na základe údajov zhromaždených z klinických štúdií s 824 pacientmi a z údajov po uvedení lieku na trh.]

Červeň košenilová A (E 124) môže vyvolať alergické reakcie.
Sójový olej môže veľmi zriedkavo vyvolať alergické reakcie.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](#).

4.9 Predávkovanie

Izotretinoín je derivát vitamínu A. Hoci je akútna toxicita izotretinoínu nízka, po neúmyselnom predávkovaní sa môžu prejaviť príznaky hypervitaminózy A. Prejavmi akútnej toxicity vitamínu A sú silné bolesti hlavy, nevoľnosť alebo vracanie, ospalosť, podráždenie a svrbenie. Znaky a symptómy úmyselného alebo neúmyselného predávkovania izotretinoínom sú pravdepodobne zhodné. Očakáva sa, že tieto symptómy sú reverzibilné a vymiznú bez nutnosti liečby.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: retinoidy na liečbu akné na systémové použitie, ATC kód: D10BA01.

Mechanizmus účinku

Izotretinoín je stereoizomér kyseliny all-transretinovej (tretinoín). Presný mechanizmu účinku izotretinoínu nebol ešte detailne objasnený, no dokázalo sa, že pozorované zlepšenie klinického obrazu závažného akné súvisí s potlačením produkcie mazových žliaz a histologicky dokázanou redukciou veľkosti mazových žliaz.

Navyše sa dokázal dermálny protizápalový účinok izotretinoínu.

Účinnosť

Hyperkeratinizácia epitelovej výstelky jednotky vlasových folikulov a mazových žliaz spôsobuje odlupovanie keratinocytov do vývodu a blokádu keratínom a nadbytočným mazom. Takto dochádza k tvorbe komedónu a prípadne k zápalovým léziám. Izotretinoín inhibuje proliferáciu sebocytov a zdá sa, že je jeho účinok na akné v opätovnej úprave programu diferenciácie. Maz je dôležitým substrátom pre rast *Propionibacterium acnes*, takže znížená tvorba mazu brzdí bakteriálne osídlenie vývodu.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Absorpcia izotretinoínu z gastrointestinálneho traktu je premenlivá a lineárne závislá od dávky v celom terapeutickom rozmedzí. Absolútna biologická dostupnosť izotretinoínu nebola stanovená, pretože zlúčenina nie je dostupná ako intravenózný preparát na použitie u ľudí, ale extrapoláciou zo štúdií na psoch je možné predpokladať pomerne nízku a premenlivú systémovú biologickú dostupnosť. Keď sa izotretinoín podáva s jedlom, biologická dostupnosť liečiva je dvojnásobná v porovnaní s podaním nalačno.

Distribúcia

Izotretinoín sa vo veľkej miere viaže na proteíny v plazme, hlavne na albumíny (99,9 %). Distribučný objem izotretinoínu sa u ľudí nestanovil, pretože izotretinoín nie je dostupný ako intravenózne preparát na použitie u ľudí. Je iba málo informácií o distribúcii izotretinoínu do tkaniva u ľudí. Koncentrácie izotretinoínu v epiderme sú len polovičné v porovnaní so sérom. V dôsledku nízkej penetrácie izotretinoínu do červených krviniek sú koncentrácie izotretinoínu v plazme približne 1,7-násobok z celkovej koncentrácie v krvi.

Metabolizmus

Po perorálnom podaní izotretinoínu boli v plazme identifikované tri hlavné metabolity: 4-oxo-izotretinoín, tretinoín (kyselina all-transretinová) a 4-oxo-tretinoín. Tieto metabolity ukázali v rôznych *in vitro* testoch biologickú aktivitu. Pre 4-oxo-izotretinoín sa v klinickej štúdií dokázalo, že významne prispieva k aktivite izotretinoínu (zníženie miery vylučovania mazu, hoci nemá účinok na hladiny izotretinoínu a tretinoínu v plazme). Ďalšie menej dôležité metabolity zahŕňajú glukuronidové konjugáty. Hlavným metabolitom je 4-oxo-izotretinoín s koncentraciami v plazme v rovnovážnom stave, ktoré sú 2,5-krát vyššie ako koncentrácie pôvodnej látky.

Keďže izotretinoín a tretinoín (kyselina all-transretinová) sa reverzibilne metabolizujú, (interkonvertujú) metabolizmus tretinoínu je spojený s metabolizmom izotretinoínu. Odhaduje sa, že 20–30 % dávky izotretinoínu sa metabolizuje izomerizáciou.

Enterohepatálny obeh môže zohrávať významnú úlohu vo farmakokinetike izotretinoínu u ľudí. Štúdie metabolizmu *in vitro* ukázali, že na metabolizme izotretinoínu na 4-oxo-izotretinoínu a tretinoínu sa zúčastňujú viaceré enzýmy CYP. Nezdá sa, že by niektorý z izoenzýmov zohrával predominantnú úlohu. Izotretinoín a jeho metabolity nemajú významnejší vplyv na aktivitu CYP.

Eliminácia

Po perorálnom podaní rádioaktívne označeného izotretinoínu sa našli približne rovnaké podiely dávky v moči i v stolici. Po perorálnom podaní izotretinoínu bol terminálny polčas eliminácie nezmeneného liečiva u pacientov s akné v priemere 19 hodín. Terminálny polčas eliminácie 4-oxo-izotretinoínu je dlhší, v priemere 29 hodín.

Izotretinoín je fyziologický retinoid a endogénne koncentrácie retinoidov sa dosiahnu asi do dvoch týždňov po ukončení liečby izotretinoínom.

Farmakokinetika u osobitných skupín pacientov

Keďže izotretinoín je kontraindikovaný u pacientov s poruchami funkcie pečene, dostupné informácie o kinetike izotretinoínu v tejto skupine pacientov sú obmedzené. Zlyhanie obličiek významnejšie neznižuje klírens izotretinoínu alebo 4-oxo-izotretinoínu v plazme.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Akútna toxicita

Akútna perorálna toxicita izotretinoínu sa stanovila na rôznych druhoch zvierat. LD₅₀ je u králikov približne 2000 mg/kg, u myší približne 3000 mg/kg a viac než 4000 mg/kg u potkanov.

Chronická toxicita

Dlhodobá štúdia na potkanoch počas 2 rokov (dávkovanie izotretinoínu 2, 8 a 32 mg/kg/deň) poukázala na čiastočné vypadávanie vlasov a zvýšenie triglyceridov v plazme v skupinách s vyšším dávkovaním. Spektrum nežiaducich účinkov izotretinoínu sa u hlodavcov veľmi podobá spektru nežiaducich účinkov vitamínu A, nezahŕňa však masívnu kalcifikáciu tkanív a orgánov, pozorovanú

u potkanov s vitamínom A. Zmeny buniek pečene, pozorované s vitamínom A, sa s izotretinoínom nevyskytli.

Všetky pozorované nežiaduce účinky syndrómu hypervitaminózy A boli spontánne reverzibilné po vysadení izotretinoínu, dokonca i experimentálne zvieratá v zlom celkovom stave sa počas 1 – 2 týždňov väčšinou zotavili.

Teratogenita

Tak ako iné deriváty vitamínu A, aj izotretinoín sa pri pokusoch so zvieratami prejavil ako teratogénny a embryotoxický.

V dôsledku teratogénneho potenciálu izotretinoínu existujú terapeutické následky pri podávaní ženám vo fertilnom veku (pozri časť 4.3 „Kontraindikácie“, časť 4.4 „Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní“ a časť 4.6 „Fertilita, gravidita a laktácia“).

Fertilita

Izotretinoín v terapeutických dávkach nemá vplyv na počet, motilitu a morfológiu spermií a neohrozuje vytvorenie a vývoj embrya zo strany muža, ktorý užíva izotretinoín.

Mutagenita

Izotretinoín sa neukázal ako mutagénny ani karcinogénny v testoch na zvieratách *in vitro* alebo *in vivo*.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

rafinovaný sójový olej
tokoferol alfa
edetán disodný
butylhydroxyanizol
hydrogenovaný rastlinný olej
čiastočne hydrogenovaný sójový olej
žltý vosk

Obal kapsuly

10 mg kapsuly:

želatína
glycerol
sorbitol
čistená voda
červená košenilová A (E 124)
čierny oxid železitý (E 172)
oxid titaničitý (E 171)

20 mg kapsuly:

želatína
glycerol
sorbitol
čistená voda
červená košenilová A (E 124)
indigokarmín (E 132)

oxid titaničitý (E 171)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajú sa v pôvodnom obale.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

PVC/PVDC/ALU blister.

Veľkosti balenia: 30, 50, 60, 90 alebo 100 kapsúl.
Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Almirall Hermal GmbH
Scholtzstrasse 3
21465 Reinbek
Nemecko
Tel: +49 (0) 40 72704-0
Fax: +49 (0) 40 7229296

8. REGISTRÁČNÉ ČÍSLO

Aknenormin 10: 46/0130/05-S
Aknenormin 20: 46/0129/05-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 24. máj 2005
Dátum posledného predĺženia registrácie: 14. máj 2010

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

06/2022