

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Isotiorga 20 mg mäkké kapsuly

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Isotiorga 20 mg: jedna mäkká kapsula obsahuje 20 mg izotretinoínu.

Pomocné látky so známym účinkom:

Jedna 20 mg mäkká kapsula obsahuje:

- približne 294 mg sójového oleja [rafinovaný sójový olej, hydrogenovaný sójový olej a hydrogenovaný rastlinný olej (sojový olej, typ II)]
- najviac 7 mg sorbitolu a
- menej ako 1 mg farbiva žlte oranžovej FCF (E 110).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Mäkká kapsula.

Isotiorga 20 mg sú oválne mäkké kapsuly sivobielej až krémovej farby, veľkosť 6. Dĺžka kapsuly je približne 13,8 mm a šírka približne 8,1 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Ťažké formy akné (ako je nodulárne alebo konglobátne akné alebo akné s rizikom trvalého zjazvenia) rezistentné voči adekvátnej štandardnej systémovej antibakteriálnej liečbe a lokálnej liečbe.

Liek je indikovaný dospelým vrátane dospievajúcich a starších osôb.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Isotiorga má predpisovať iba lekár alebo sa má predpisovať pod dohľadom lekára, ktorý má skúsenosti s používaním systémových retinoidov na liečbu ťažkého akné, a ktorý si uvedomuje riziká liečby izotretinoínom a požiadavky na monitorovanie.

Kapsuly sa majú užívať s jedlom raz alebo dvakrát denne.

Pediatrická populácia

Isotiorga sa nemá používať na liečbu predpubertálneho akné a vzhľadom na nedostatok údajov o účinnosti a bezpečnosti sa neodporúča používať u detí vo veku do 12 rokov.

Dospelí vrátane dospievajúcich a starších osôb:

Liečba izotretinoínom sa má začať dávkou 0,5 mg/kg denne. Terapeutická odpoveď na izotretinoín a niektoré nežiaduce účinky závisia od dávky a u jednotlivých pacientov sa líšia. Preto je potrebná individuálna úprava dávkovania počas liečby. U väčšiny pacientov sa denná dávka pohybuje od 0,5 do 1,0 mg/kg.

Dlhodobá remisia a výskyt relapsu súvisia viac s celkovou podanou dávkou ako s dĺžkou liečby alebo dennou dávkou. Ukázalo sa, že pri dávke vyššej ako je kumulatívna liečebná dávka 120 - 150 mg/kg sa nedá očakávať žiadny ďalší významný prínos. Dĺžka liečby bude závisieť od individuálnej dennej dávky. Na dosiahnutie remisie zvyčajne postačuje liečba trvajúca 16 - 24 týždňov.

U väčšiny pacientov sa úplné vymiznutie akné dosiahne jednou liečebnou kúrou. V prípade jednoznačného relapsu sa môže zväziť ďalší cyklus liečby izotretinoínom s použitím rovnakej dennej dávky a kumulatívnej liečebnej dávky. Keďže ďalšie zlepšenie akné možno pozorovať až do 8 týždňov po ukončení liečby, o ďalšej liečbe sa nemá uvažovať, kým neuplynie aspoň toto obdobie.

Pacienti s poruchou funkcie obličiek

U pacientov s ťažkou renálnou insuficienciou sa má liečba začať nižšou dávkou (napr. 10 mg/deň). Dávka sa má potom zvyšovať až na 1 mg/kg/deň alebo dotedy, kým pacient nedostane maximálnu tolerovanú dávku (pozri časť 4.4).

Pacienti s intoleranciou

U pacientov, ktorí majú závažnú intoleranciu na odporúčanú dávku, môže liečba pokračovať nižšou dávkou, čo má za následok dlhšie trvanie liečby a vyššie riziko relapsu. Na dosiahnutie maximálnej novej účinnosti u týchto pacientov má liečba zvyčajne pokračovať najvyššou tolerovanou dávkou.

Spôsob podávania

Perorálne použitie.

4.3 Kontraindikácie

Isotiorga je kontraindikovaná u tehotných alebo dojčiacich žien (pozri časť 4.6).

Isotiorga je kontraindikovaná u žien vo fertilnom veku, pokiaľ nie sú splnené všetky podmienky programu prevencie tehotenstva (pozri časť 4.4).

Isotiorga je tiež kontraindikovaná u pacientov s precitlivosťou na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1. Isotiorga obsahuje rafinovaný sójový olej, hydrogenovaný rastlinný olej a hydrogenovaný sójový olej. Preto je Isotiorga kontraindikovaná u pacientov alergických na arašidy alebo sóju.

Isotiorga je tiež kontraindikovaná u pacientov

- s hepatálnou insuficienciou
- s nadmerne zvýšenými hodnotami lipidov v krvi
- s hypervitaminózou A
- súčasne liečených tetracyklínmi (pozri časť 4.5).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Teratogénne účinky

Isotiorga je silný teratogén pre ľudí spôsobujúci vysoký výskyt závažných a život ohrozujúcich vrodených chýb.

Isotiorga je prísne kontraindikovaná u:

- tehotných žien,
- žien vo fertilnom veku, pokiaľ nespĺňajú všetky podmienky programu prevencie tehotenstva.

Program prevencie tehotenstva

Tento liek je TERATOGENNÝ

Isotiorga je kontraindikovaná u žien vo fertilnom veku, pokiaľ nie sú splnené všetky nasledujúce podmienky program na prevenciu tehotenstva:

- Pacientka má závažnú formu akné (ako je nodulárne alebo konglobátne akné alebo akné s rizikom trvalého zjazvenia), rezistentnú voči adekvátnej štandardnej systémovej antibakteriálnej a lokálnej liečbe (pozri časť 4.1).
- Možnosť otehotnenia sa musí posúdiť u všetkých pacientok.
- Pacientka porozumela teratogénemu 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 doplnujúce 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 tehotenský test 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 spojených 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 gravidity 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 doplnujúce 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

Pacientkám sa musia poskytnúť komplexné informácie o prevencii gravidity 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, ktoré môžu otehotnieť, 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 Isotiorgou, 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 lekársym dohľadom sa odporúča vykonať testy na graviditu s minimálnou citlivosťou 25 mIU/ml nasledovne.

Pred začiatkom liečby

Tehotenský test pod lekársym 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 Isotiorgou.

Následné návštevy

Následné lekárske kontroly sa majú naplánovať v pravidelných intervaloch, ideálne raz mesačne. Potreba opakovania tehotenských testov pod lekársym 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 tehotenské testy vykonať v deň predpísania lieku alebo do troch dní pred návštevou predpisujúceho lekára.

Ukončenie liečby

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

Obmedzenia týkajúce sa predpisovania a výdaja lieku

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

Tieto mesačné kontroly umožnia zabezpečiť vykonávanie pravidelného tehotenského testu 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 izotretinoín nie je dostatočne významná na to, aby bola spájaná s teratogénnymi účinkami izotretinoínu. Pacienti mužského pohlavia sa majú upozorniť, že tento liek nesmú dávať nikomu inému, najmä nie ženám.

Ďalšie bezpečnostné 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 Isotiorgou kvôli potenciálnemu riziku pre plod gravidnej príjemkyne transfúzie.

Edukačné materiály

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

Lekár má 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 prevencie tehotenstva.

Psychické poruchy

U pacientov liečených systémovými retinoidmi vrátane izotretinoínu boli hlásené depresie, zhoršenie depresie, úzkosť, agresívne sklony, zmeny nálady, psychotické symptómy a veľmi zriedkavo samovražedné myšlienky, pokusy o samovraždu a samovražda (pozri časť 4.8). Osobitnú pozornosť treba venovať pacientom s depresiou v anamnéze a u všetkých pacientov je potrebné sledovať prejavy depresie a v prípade potreby ich odporučiť na vhodnú liečbu. Prerušenie liečby izotretinoínom však nemusí stačiť na zmiernenie symptómov, a môže byť preto potrebné ďalšie psychiatrické alebo psychologické vyšetrenie.

Informovanie rodiny alebo priateľov môže byť užitočné na zistenie zhoršenia duševného zdravia.

Poruchy kože a podkožného tkaniva

V začiatkovej fáze liečby sa občas pozoruje akútna exacerbácia akné, ktorá však pri pokračujúcej liečbe ustúpi, zvyčajne do 7 – 10 dní, a zvyčajne si nevyžaduje úpravu dávky.

Treba sa vyhýbať intenzívnemu slnečnému žiareniu alebo UV žiareniu. V prípade potreby sa má použiť prípravok na ochranu pred slnkom s vysokým ochranným faktorom minimálne SPF 15.

U pacientov užívajúcich izotretinoín sa treba vyhnúť agresívnej chemickej dermabrázii a kožnému laserovému ošetreniu počas 5 - 6 mesiacov po ukončení liečby z dôvodu rizika hypertrofických jaziev v atypických oblastiach a zriedkavejšie pozápalových hyperpigmentácií alebo hypopigmentácií v liečených oblastiach. U pacientov liečených izotretinoínom sa nemá používať depilácia voskom aspoň 6 mesiacov po liečbe z dôvodu rizika odlupovania epidermy.

Izotretinoín sa nemá súbežne používať s lokálnymi keratolytickými alebo exfoliatívnymi liekmi proti akné, pretože sa môže zvýšiť lokálne podráždenie (pozri časť 4.5).

Pacientov treba upozorniť, aby od začiatku liečby používali hydratačnú masť alebo krém a balzam na pery, pretože Isotiorga pravdepodobne spôsobuje vysušovanie pokožky a pier.

Po uvedení lieku na trh boli hlásené závažné kožné reakcie (napr. multiformný erytém (EM), Stevensov-Johnsonov syndróm (SJS) a toxická epidermálna nekrolýza (TEN)) súvisiace s užívaním izotretinoínu. Keďže tieto príhody nie je ľahké odlišiť od iných kožných reakcií, ktoré sa môžu vyskytnúť (pozri časť 4.8), pacientov treba upozorniť na prejavy a symptómy závažných kožných reakcií a treba ich starostlivo sledovať. Ak existuje podozrenie na závažnú kožnú reakciu, liečba izotretinoínom sa má prerušiť.

Alergické reakcie

Anafylaktické reakcie boli hlásené zriedkavo, v niektorých prípadoch po predchádzajúcej lokálnej expozícii retinoidom. Alergické kožné reakcie sú hlásené zriedkavo. Boli hlásené závažné prípady alergickej vaskulitídy, často s purpurou (modriny a červené škvrny) na končatinách a s postihnutím iných orgánov než je koža. Závažné alergické reakcie si vyžadujú prerušenie liečby a starostlivé sledovanie.

Isotiorga 20 mg: Žltá oranžová FCF. Môže vyvolať alergické reakcie.

Poruchy oka

Suchosť očí, zákal rohovky, zhoršené nočné videnie a keratitída zvyčajne po ukončení liečby vymiznú. Boli hlásené prípady suchosti očí, ktoré neodznegli 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.

Bolo hlásené aj zhoršené nočné videnie, pričom nástup bol u niektorých pacientov náhly (pozri časť 4.7). Pacientom, u ktorých sa vyskytnú problémy s zrakom, treba odporučiť odborné oftalmologické vyšetrenie. Môže byť potrebné vysadiť Isotiorgu.

Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva

Myalgia, artralgia a zvýšené hodnoty kreatínfosfokinázy v sére boli hlásené u pacientov užívajúcich izotretinoín, najmä u tých s intenzívnou fyzickou aktivitou (pozri časť 4.8). V niektorých prípadoch môže dôjsť až k potenciálne život ohrozujúcej rabdomyolýze.

Po niekoľkých rokoch podávania veľmi vysokých dávok na liečbu porúch keratinizácie sa vyskytli zmeny kostí vrátane predčasného uzavretia epifýz, hyperostózy a kalcifikácie šliach a väzov. Úroveň dávok, trvanie liečby a celková kumulatívna dávka u týchto pacientov vo všeobecnosti ďaleko prevyšovali hodnoty odporúčané 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 Isotiorgy a náležitej liečbe.

Benígna intrakraniálna hypertenzia

Boli hlásené prípady benígnej intrakraniálnej hypertenzie, z ktorých niektoré sa týkali súbežného užívania tetracyklínov (pozri časti 4.3 a 4.5). Prejavy a symptómy benígnej intrakraniálnej hypertenzie zahŕňajú bolesť hlavy, nevoľnosť a vracanie, poruchy videnia a papiloedém. Pacienti, u ktorých sa vyvinie benígna intrakraniálna hypertenzia, musia okamžite prestať užívať Isotiorgu.

Poruchy pečene a žlčových ciest

Pečeňové enzýmy sa majú skontrolovať pred liečbou, 1 mesiac po začatí liečby a následne v 3-mesačných intervaloch, pokiaľ nie je klinicky indikované častejšie sledovanie. Boli hlásené prechodné a reverzibilné zvýšenia pečeňových transamináz. V mnohých prípadoch sa tieto zmeny pohybovali v rozmedzí normálnych hodnôt a v priebehu liečby sa vrátili na východiskové hodnoty. V prípade pretrvávajúceho klinicky relevantného zvýšenia hladín transamináz je však potrebné zvážiť zníženie dávky alebo ukončenie liečby.

Renálna insuficiencia

Renálna insuficiencia a renálne zlyhanie neovplyvňujú farmakokinetiku izotretinoínu. Preto sa Isotiorga môže podávať pacientom s renálnou insuficienciou. Odporúča sa však, aby pacienti začali s nízkou dávkou a titrovali ju až po maximálnu tolerovanú dávku (pozri časť 4.2).

Metabolizmus lipidov

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

Izotretinoín sa spája so zvýšením hladiny triglyceridov v plazme. Liečbu Isotiorgou treba ukončiť, ak hypertriglyceridémiu nemožno kontrolovať na prijateľnej úrovni alebo ak sa objavia symptómy

pankreatitídy (pozri časť 4.8). Hladiny presahujúce 800 mg/dl alebo 9 mmol/l sa niekedy spájajú s akútnou pankreatitídou, ktorá môže byť fatálna.

Poruchy gastrointestinálneho traktu

Izotretinoín sa spája so zápalovým ochorením čriev (vrátane regionálnej ileitídy) u pacientov bez predchádzajúcej anamnézy črevných ochorení. Pacienti, u ktorých sa vyskytne závažná (hemoragická) hnačka, musia okamžite ukončiť liečbu Isotiorgou.

Fruktózová intolerancia

Isotiorga obsahuje sorbitol. Pacienti s hereditárnou intoleranciou fruktózy (HFI, hereditary fructose intolerance) nesmú užívať tento liek.

Vysoko rizikovní pacienti

U pacientov s cukrovkou, obezitou, alkoholizmom alebo poruchou metabolizmu lipidov liečených liekom Isotiorga, môžu byť potrebné častejšie kontroly sérových hodnôt lipidov a/alebo glukózy v krvi. Počas liečby izotretinoínom sa zaznamenali zvýšené hladiny cukru v krvi nalačno a boli diagnostikované nové prípady cukrovky.

4.5 Liekové a iné interakcie

Pacienti nemajú súbežne užívať vitamín A z dôvodu rizika vzniku hypervitaminózy A.

Pri súbežnom užívaní izotretinoínu a tetracyklínov boli hlásené prípady benígnej intrakraniálnej hypertenzie (pseudotumor cerebri). Preto sa treba vyhnúť súbežnej liečbe tetracyklínmi (pozri časti 4.3 a 4.4).

Nepodávajte izotretinoín súčasne s topickými keratolytickými alebo exfoliatívnymi liekmi proti akné, pretože sa môže zvýšiť lokálne podráždenie (pozri časť 4.4).

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Tehotenstvo je absolútnou kontraindikáciou liečby Isotiorgou (pozri časť 4.3). Ženy vo fertílno m veku musia počas liečby a jeden mesiac po liečbe používať účinnú antikoncepciu. Ak napriek týmto opatreniam dôjde počas liečby Isotiorgou alebo v nasledujúcom mesiaci k otehotneniu, existuje vysoké riziko veľmi závažných a ťažkých malformácií plodu.

Malformácie plodu spojené s expozíciou izotretinoínu zahŕňajú abnormality centrálného nervového systému (hydrocefalus, cerebelárne malformácie/abnormality, mikrocefáliu), faciálnu dysmorfiu, rászštep podnebia, abnormality vonkajšieho ucha (chýbajúce vonkajšie ucho, malý alebo chýbajúci vonkajší zvukovod), abnormality oka (mikroftalmia), kardiovaskulárne abnormality (konotrunkálne malformácie, ako je Fallotova tetralógia, transpozícia veľkých ciev, defekty septa), abnormality týmusu a abnormality prísťitných teliesok. Zvýšil sa aj výskyt spontánnych potratov.

Ak počas liečby Isotiorgou žena otehotnenie, liečba sa musí ukončiť a pacientku treba poukázať k lekárovi so špecializáciou alebo skúsenosťami v oblasti teratológie na posúdenie stavu a poradenstvo.

Dojčenie:

Izotretinoín je vysoko lipofilný, preto je prechod izotretinoínu do ľudského mlieka veľmi pravdepodobný. Vzhľadom na možné nežiaduce účinky v dôsledku expozície dieťaťa materským mliekom je používanie izotretinoínu u dojčiacich matiek kontraindikované (pozri časť 4.3).

Fertilita:

Izotretinoín v terapeutických dávkach neovplyvňuje počet, pohyblivosť a morfológiu spermií a neohrozuje zo strany muža užívajúceho izotretinoín vznik a vývoj embrya.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Isotiorga môže mať potenciálny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

Počas liečby izotretinoínom sa vyskytlo niekoľko prípadov zhoršeného nočného videnia, ktoré v zriedkavých prípadoch pretrvávalo aj po ukončení liečby (pozri časti 4.4 a 4.8). Keďže u niektorých pacientov bol nástup náhly, pacientov treba upozorniť na tento možný problém, aby boli opatrní pri vedení vozidiel a obsluhu strojov.

Veľmi zriedkavo boli hlásené ospalosť, závraty a poruchy videnia. Pacientov treba upozorniť, aby pri výskyte týchto účinkov neviedli vozidlo, neobsluhovali stroje ani nevykonávali iné činnosti, pri ktorých by tieto symptómy mohli ohroziť ich alebo iné osoby.

4.8 Nežiaduce účinky

Niektoré vedľajšie účinky spojené s užívaním izotretinoínu súvisia s dávkou. Vedľajšie účinky sú vo všeobecnosti reverzibilné po úprave dávky alebo ukončení liečby, niektoré však môžu pretrvávať aj po ukončení liečby. Nasledujúce symptómy sú najčastejšími hlásenými nežiaducimi účinkami izotretinoínu: suchosť kože, suchosť slizníc, napr. pier (cheilitída), nosovej sliznice (epistaxa) a očí (konjunktivitída).

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Výskyt nežiaducich reakcií vypočítaný zo súhrnných údajov z klinických štúdií zahŕňajúcich 824 pacientov a z údajov po uvedení lieku na trh je uvedený v nasledujúcej tabuľke. Nežiaduce reakcie sú uvedené podľa tried orgánových systémov (*System Organ Class, SOC*) a kategórií frekvencie slovníka medicínskej terminológie (*The Medical Dictionary for Regulatory Activities, MedDRA*).

Kategórie frekvencie sú definované ako veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$) a neznáme (z dostupných údajov). V rámci každej skupiny frekvencií a SOC sú nežiaduce reakcie uvedené v poradí podľa klesajúcej závažnosti.

Trieda orgánových systémov	Veľmi časté	Časté	Zriedkavé	Veľmi zriedkavé	Neznáme*
Infekcie a nákazy				(Mukokutánná) infekcia grampozitívnymi baktériami	
Poruchy krvi a lymfatického systému	Trombocytopénia, anémia, trombocytóza, zvýšená sedimentácia červených krviniek	Neutropénia		Lymfadenopatia	
Poruchy imunitného systému			Anafylaktické reakcie, precitlivenosť, alergická kožná reakcia		
Poruchy metabolizmu a výživy				Diabetes mellitus, hyperurikémia	

Psychické poruchy			Depresia, zhoršenie depresie, úzkosť, agresívne sklony, zmeny nálady	Samovražda, pokus o samovraždu, samovražedné myšlienky, psychotická porucha, abnormálne správanie	
Poruchy nervového systému		Bolesť hlavy		Benígna intrakraniálna hypertenzia, kŕče, ospalosť, závraty	
Poruchy oka	Blefaritída, konjunktivitída, suché oko, podráždenie očí			Papiloedém (ako prejav benígnej intrakraniálnej hypertenzie), katarakta, farbosleposť (poruchy farebného videnia), intolerancia kontaktných šošoviek, zákal rohovky, znížená schopnosť nočného videnia, keratitída, fotofóbia, poruchy videnia, rozmazané videnie	
Poruchy ucha a labyrintu				Poruchy sluchu	
Poruchy ciev				Vaskulitída (napríklad Wegenerova granulomatóza, alergická vaskulitída)	
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína		Nazofaryngitída, epistaxa, suchosť nosa		Bronchospazmus (najmä u pacientov s astmou), chrapt	
Poruchy gastrointestinálneho traktu				Zápalové ochorenie čriev, kolitída, ileitída, pankreatitída, gastrointestinálne krvácanie, hemoragická hnačka, nevoľnosť, sucho v hrdle (pozri časť 4.4)	
Poruchy pečene a žlčových ciest	Zvýšené hodnoty transamináz (pozri časť 4.4)			Hepatitída	
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Pruritus, erytematózna vyrážka, dermatitída, cheilitída, suchá koža, lokálna exfoliácia,		Alopécia	Acne fulminans, zhoršenie akné (vzplanutie akné), erytém (tváre), exantém, poruchy ochlpenia, hirsutizmus,	Multiformný erytém, Stevensov-Johnsonov syndróm, toxická

	krehkosť kože (riziko frikčnej traumy)			dystrofia nechtov, paronychia, fotosenzitívna reakcia, pyogénny granulóm, hyperpigmentácia kože, zvýšené potenie	epidermálna nekrolýza
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Artralgia, myalgia, bolesti chrbta (najmä u detí a dospelých pacientov)			Artritída, kalcinóza (kalcifikácia väzov a šliach), predčasné uzavretie epifýz, exostóza, (hyperostóza), znížená hustota kostí, zápal šliach	Rabdomyolýza, sakroilitída
Poruchy obličiek a močových ciest				Glomerulonefritída	Uretritída
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov					Sexuálna dysfunkcia vrátane erektilnej dysfunkcie a zníženého libida, gynekomastia, vulvovaginálna suchosť
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania				Granulačné tkanivo (zvýšená tvorba), malátnosť	
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	Zvýšené triglyceridy v krvi, znížené lipoproteíny s vysokou hustotou	Zvýšený cholesterol v krvi, zvýšená glukóza v krvi, hematúria, proteinúria		Zvýšená kreatínfosfokináza v krvi	

*nemožno odhadnúť z dostupných údajov

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce účinky 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, v prípadoch náhodného predávkovania sa môžu objaviť prejavy hypervitaminózy A. Medzi prejavy akútnej toxicity spôsobenej vitamínom A patrí silná bolesť hlavy, nevoľnosť alebo vracanie, ospalosť, podráždenosť a pruritus. Prejavy a symptómy náhodného alebo úmyselného predávkovania izotretinoínom by boli pravdepodobne podobné. Predpokladá sa, že tieto symptómy by mohli byť reverzibilné a mohli by ustúpiť bez potreby liečby.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

Mechanizmus účinku

Izotretinoín je stereoizomér kyseliny all-trans retinovej (tretinoín). Presný mechanizmus účinku izotretinoínu zatiaľ nebol podrobne objasnený, ale zistilo sa, že zlepšenie pozorované v klinickom obraze ťažkého akné súvisí s potlačením aktivity mazových žliaz a histologicky preukázaným zmenšením veľkosti mazových žliaz. Okrem toho bol preukázaný protizápalový účinok izotretinoínu na kožu.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Hyperkornifikácia epitelovej výstelky pilosebaceóznej jednotky vedie k odlučovaniu korneocytov do kanálka a upchatiu keratínom a nadbytočným mazom. Dôsledkom je tvorba komedónu a prípadne zápalových lézií. Izotretinoín inhibuje proliferáciu sebocytov a zdá sa, že pri akné pôsobí tak, že obnovuje pôvodný kontrolovaný program diferenciácie. Kožný maz je hlavným substrátom pre rast *Propionibacterium acnes*, takže znížená tvorba kožného mazu inhibuje kolonizáciu kanálka baktériami.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Absorpcia izotretinoínu z gastrointestinálneho traktu je rôzna a dávkovo lineárna v celom terapeutickom rozsahu. Absolútna biologická dostupnosť izotretinoínu nebola stanovená, pretože liečivo nie je dostupné v intravenózne liekovej forme na humánne použitie, ale extrapolácia zo štúdií na psoch by mohla naznačovať pomerne nízku a variabilnú systémovú biologickú dostupnosť. Ak sa izotretinoín užíva s jedlom, biologická dostupnosť sa v porovnaní s užívaním nalačno zdvojnásobí.

Distribúcia

Izotretinoín sa vo veľkej miere viaže na plazmatické bielkoviny, najmä na albumín (99,9 %). Distribučný objem izotretinoínu u ľudí nebol stanovený, pretože izotretinoín nie je dostupný v intravenózne liekovej forme na humánne použitie. K dispozícii sú iba obmedzené informácie o distribúcii izotretinoínu do tkaniva u ľudí. Koncentrácie izotretinoínu v epiderme sú len polovičné v porovnaní s koncentraciami v sére. Plazmatické koncentrácie izotretinoínu sú asi 1,7-krát vyššie ako v celkovej krvi v dôsledku slabého prieniku izotretinoínu do červených krviniek.

Biotransformácia

Po perorálnom podaní izotretinoínu boli v plazme identifikované tri hlavné metabolity: 4-oxo-izotretinoín, tretinoín (kyselina all-trans retinová) a 4-oxo-tretinoín. Tieto metabolity preukázali biologickú aktivitu v niekoľkých testoch *in vitro*. V klinickej štúdii sa preukázalo, že 4-oxo-izotretinoín významne prispieva k aktivite izotretinoínu (zníženie miery vylučovania mazu napriek tomu, že nemá vplyv na plazmatické hladiny izotretinoínu a tretinoínu). Medzi ďalšie menej významné metabolity patria glukuronidové konjugáty. Hlavným metabolitom je 4-oxo-izotretinoín s plazmatickými koncentraciami v rovnovážnom stave, ktoré sú 2,5-krát vyššie ako koncentrácie materskej zlúčeniny.

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

Významnú úlohu vo farmakokinetike izotretinoínu u ľudí pravdepodobne zohráva enterohepatálna cirkulácia. Metabolické štúdie *in vitro* preukázali, že niektoré enzýmy CYP sú zapojené

do metabolizmu izotretinoínu na 4-oxo-izotretinoín a tretinoín. Nezdá sa, že by niektorá z izoformiem prevažovala. Izotretinoín a jeho metabolity nemajú významný vplyv na aktivitu CYP.

Eliminácia

Po perorálnom podaní rádioaktívne značeného izotretinoínu sa približne rovnaké frakcie dávky vylúčili močom a stolicou. Po perorálnom podaní izotretinoínu bol terminálny eliminačný polčas nezmeneného liečiva u pacientov s akné v priemere 19 hodín. Terminálny eliminačný polčas 4-oxo-izotretinoínu je dlhší, v priemere 29 hodín.

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

Porucha funkcie pečene

Keďže izotretinoín je kontraindikovaný u pacientov s poruchou funkcie pečene, o kinetike izotretinoínu v tejto populácii pacientov sú k dispozícii len obmedzené informácie.

Porucha funkcie obličiek

Zlyhanie obličiek významne neznižuje plazmatický klírens izotretinoínu alebo 4-oxoizotretinoínu.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Akútna toxicita

Akútna toxicita izotretinoínu po perorálnom podaní sa stanovila u rôznych druhov zvierat. LD₅₀ je približne 2 000 mg/kg u králikov, cca 3 000 mg/kg u myši a viac ako 4 000 mg/kg u potkanov.

Chronická toxicita

Dlhodobá štúdia na potkanoch trvajúca viac ako 2 roky (dávka izotretinoínu 2, 8 a 32 mg/kg/d) priniesla dôkazy o čiastočnom vypadávaní srsti a zvýšení plazmatických triglyceridov v skupinách s vyššími dávkami. Spektrum vedľajších účinkov izotretinoínu u hlodavcov sa teda veľmi podobá účinkom vitamínu A, ale nezahŕňa masívne kalcifikácie tkanív a orgánov pozorované pri vitamíne A u potkanov. Zmeny pečenevých buniek pozorované pri vitamíne A sa pri izotretinoíne nevyskytli. Všetky pozorované vedľajšie účinky syndrómu hypervitaminózy A boli po vysadení izotretinoínu spontánne reverzibilné. Dokonca aj pokusné zvieratá v zlom celkovom stave sa v priebehu 1 – 2 týždňov do značnej miery zotavili.

Teratogenita

Podobne ako pri iných derivátoch vitamínu A sa pri pokusoch na zvieratách preukázalo, že izotretinoín je teratogénny a embryotoxický.

Vzhľadom na teratogénny potenciál izotretinoínu má podávanie ženám vo fertilnom veku terapeutické dôsledky (pozri časti 4.3, 4.4 a 4.6).

Mutagenita

V testoch na zvieratách *in vitro* alebo *in vivo* sa nepreukázala mutagénnosť izotretinoínu.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

all-*rac*- α -Tokoferol-acetát
hydrogenovaný rastlinný olej, typ II
sójový olej, hydrogenovaný
vosk, žltý
sójový olej, rafinovaný
želatína

glycerol
sorbitol, čiastočne dehydrovaný roztok
oxid titaničitý (E 171)
voda, čistená
žltá oranžová FCF (E 110)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte pri teplote do 25 °C. Uchovávajúte v pôvodnom obale a blister uchovávajúte vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Blistre z oranžovej PVC/TE/PVdC/ALU fólie.

Veľkosť balenia: 30, 50, 60 a 100 kapsúl.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

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

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Laboratoires Bailleul S.A.
10-12 Avenue Pasteur
L-2310 Luxembourg
Luxembursko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

46/0115/22-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 14. júna 2022

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

05/2024