

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

CURACNÉ 40 mg měkké tobolky

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna měkká tobolka obsahuje isotretinoinum 40 mg.

Pomocné látky se známým účinkem: 191,50 mg čištěný sójový olej v každé měkké tobolce.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Měkká tobolka.

Jedna měkká tobolka 40 mg má oranžově-hnědé želatinové pouzdro se zářivě oranžově-žlutou náplní, na jedné straně je potištěna logem „I40“.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Těžké formy akné (např. nodulární akné, akné conglobata nebo akné s rizikem trvalého zjizvení) resistantní vůči standardní léčbě celkově podávanou antibakteriální a lokální terapií.

4.2 Dávkování a způsob podání

Isotretinoin musí být předepsán a užíván pod dohledem odborného lékaře, který má zkušenosti s používáním systémových retinoidů při léčbě těžkých forem akné a je důkladně obeznámen s riziky spojenými s léčbou isotretinoinem a s požadavky na zajištění sledování pacienta během léčby.

Dávkování

- *Dospělé osoby včetně dospívajících a osob vyššího věku:*

Léčbu isotretinoinem je třeba zahájit podáváním dávky 0,5 mg/kg/den.

Terapeutická odpověď na isotretinoin a některé nežádoucí účinky souvisejí s dávkováním a jsou u jednotlivých pacientů různé. Někdy je třeba v průběhu léčby dávkování individuálně upravit. U většiny pacientů se denní dávka pohybuje mezi 0,5-1 mg/kg.

Dlouhodobé zmírnění příznaků a míra recidivy akné souvisejí spíše s celkově podanou dávkou než s délkou léčby nebo s vyšší denní dávkou. Bylo prokázáno, že při podání kumulativní dávky 120-150 mg/kg nelze očekávat žádné další výrazné zlepšení stavu pokožky. Délka léčby závisí na podávané denní dávce. Ke zlepšení stavu obvykle postačuje léčba v délce 16-24 týdnů.

U většiny pacientů akné zcela vymizí po jednom léčebném cyklu. V případě, že dojde k recidivě, je možné předepsat léčbu opakovaně s použitím stejné denní dávky a kumulativní terapeutické dávky. Vzhledem k tomu, že zmírnění příznaků akné lze pozorovat až i do 8 týdnů po přerušení léčby, neměla by být další léčba zahájena dříve než po uplynutí tohoto období.

- *Zvláštní populace*

- Pacienti s těžkou poruchou funkce ledvin

U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin je třeba léčbu zahájit podáváním nižších dávek (např. 10 mg/den). Dávka by poté měla být zvyšována až na 1 mg/kg/den, nebo na maximální tolerovanou dávku (viz bod 4.4 “Zvláštní upozornění a opatření pro použití”).

- Pacienti s intolerancí

U pacientů, u nichž se projeví výrazná intolerance na doporučenou dávku, je třeba dávku snížit a délku léčby prodloužit, přičemž je třeba počítat s vyšším rizikem recidivy. Aby bylo u těchto pacientů dosaženo maximální účinnosti léčby, je třeba podávat nejvyšší tolerovanou dávku.

• *Pediatrická populace*

Isotretinoin není určen pro léčbu předpubertálního akné a neměl by být podáván pacientům mladším 12 let věku, protože bezpečnost a účinnost nebyla v této věkové skupině stanovena.

Způsob podání

Perorální podání. Tobolky se užívají jednou nebo dvakrát denně během jídla.

4.3 Kontraindikace

Isotretinoin nesmějí užívat těhotné a kojící ženy (viz bod 4.6 “Těhotenství a kojení”).

Isotretinoin je kontraindikován u žen plodného věku, pokud nejsou splněny všechny podmínky Programu prevence početí (viz bod 4.4 “Zvláštní upozornění a opatření pro použití”).

Isotretinoin je dále kontraindikován u pacientů:

- s poruchou funkce jater
- s nadměrně zvýšenými hodnotami krevních lipidů
- s hypervitaminózou A
- s hypersenzitivitou na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1
- s alergií na burské oříšky či olej ze sójových bobů,
- se současnou léčbou tetracykliny (viz bod 4.5 “Interakce s jinými přípravky a jiné formy interakce”)
- užívajících vitamin A
- užívajících jiné retinoidy (acitretin, alitretinoin).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Teratogenní účinky

Přípravek CURACNÉ je silný lidský teratogen, který velmi často způsobuje těžké a život ohrožující vrozené vady.

Přípravek CURACNÉ je přísně kontraindikován u:

- těhotných žen;
- žen ve fertilním věku, pokud nejsou splněny všechny podmínky Programu prevence početí (PPP).

Program prevence početí

Tento léčivý přípravek je TERATOGENNÍ

Isotretinoin je kontraindikován u žen, které mohou otěhotnět, pokud nejsou splněny všechny následující podmínky Programu prevence početí (PPP):

- pacientka trpí těžkou formou akné (jako je nodulární akné nebo akné globulosa nebo akné s rizikem trvalého zjizvení) rezistentní vůči standardní léčbě celkově podávanou antibakteriální a lokální terapií (viz bod 4.1 „Terapeutické indikace“);
- u všech pacientek je nutno posoudit možnost otěhotnění;
- pacientka chápe riziko teratogenity;
- pacientka chápe nutnost přísného sledování v měsíčních intervalech;
- pacientka chápe a uznává nutnost účinné antikoncepce používané bez přerušení po dobu 1 měsíce před zahájením léčby, po celou dobu léčby a 1 měsíc po ukončení léčby. Je třeba používat alespoň jednu vysoce účinnou metodu antikoncepce (tj. ve formě nezávislé na uživateli) nebo dvě doplňkové formy antikoncepce závislé na uživateli.
- při výběru způsobu antikoncepce je v každém případě potřeba posoudit individuální okolnosti a zapojit pacientku do diskuse, aby se zajistila její spoluúčast a dodržování zvolených opatření;
- veškeré pokyny týkající se účinné antikoncepce musí dodržovat i pacientky s amenoreou;
- pacientka je informována a chápe možné následky otěhotnění a nutnost rychlé konzultace v případě potenciálního těhotenství nebo rizika otěhotnění;
- pacientka chápe nutnost pravidelných těhotenských testů a souhlasí s jejich provedením před zahájením léčby a v jejím průběhu ideálně v měsíčních intervalech a 1 měsíc po ukončení léčby;
- pacientka potvrzuje, že je obeznámena s riziky a nezbytnými opatřeními v souvislosti s užíváním isotretinoinu.

Tyto podmínky se vztahují rovněž na ženy, které nejsou v současné době sexuálně aktivní, pokud ovšem předepisující lékař na základě přesvědčivých důvodů neusoudí, že riziko otěhotnění neexistuje.

Předepisující lékař musí zajistit, aby:

- pacientka dodržovala výše uvedené podmínky k zabránění početí a potvrdila, že dostatečně porozuměla všem požadavkům;
- pacientka souhlasila se všemi výše uvedenými podmínkami;
- pacientka rozumí tomu, že musí důsledně a správně používat jednu vysoce účinnou metodu antikoncepce (tj. ve formě nezávislé na uživateli) nebo dvě doplňkové formy antikoncepce závislé na uživateli nejméně 1 měsíc před zahájením léčby a v používání účinné antikoncepce pokračovat během léčby a nejméně 1 měsíc po ukončení léčby;
- výsledky těhotenských testů před zahájením léčby, během léčby a 1 měsíc po ukončení léčby byly negativní. Datum a výsledky těhotenských testů musí být dokumentovány.

Pokud žena léčená isotretinoinem otěhotní, léčba musí být zastavena a pacientka předána odborníkovi na teratologii, aby posoudil riziko a poskytl doporučení.

Riziko těžké a závažné malformace plodu přetrvává i v případě, že k otěhotnění dojde po ukončení léčby. Toto riziko přetrvává až do úplného vyloučení přípravku z organismu, což bývá do jednoho měsíce po ukončení léčby.

Antikoncepce

Pacientkám musí být poskytnuty srozumitelné informace o prevenci těhotenství, a pokud nepoužívají účinnou antikoncepci, musí jim být poskytnuta doporučení týkající se antikoncepce. Není-li předepisující lékař schopen takové informace poskytnout, musí být pacientka předána příslušnému odborníkovi.

Minimálním požadavkem je, aby pacientky ve fertilním věku používaly alespoň jednu vysoce účinnou metodu antikoncepce (tj. ve formě nezávislé na uživateli) nebo dvě doplňkové formy antikoncepce závislé na uživateli. Antikoncepci je nutné používat nejméně 1 měsíc před zahájením léčby, během léčby a dále alespoň 1 měsíc po ukončení léčby isotretinoinem, a to i v případě pacientek s amenoreou.

Při výběru způsobu antikoncepce je v každém případě nutné posoudit individuální okolnosti a zapojit pacientku do diskuse, aby se zajistila její spoluúčast a dodržování zvolených opatření.

Těhotenské testy

V souladu s místní praxí se doporučuje pod lékařským dohledem provádět těhotenské testy s minimální citlivostí 25 mIU/ml, a to následujícím způsobem.

Před zahájením léčby

Alespoň jeden měsíc poté, co pacientka začala používat antikoncepci, a krátce (nejlépe několik dní) před prvním předepsáním léku se pacientka musí podrobit těhotenskému testu pod lékařským dohledem. Test musí potvrdit, že pacientka není v době zahájení léčby isotretinoinem těhotná.

Kontrolní návštěvy

Kontrolní návštěvy musí být plánovány v pravidelných intervalech, nejlépe jednou za měsíc. Nutnost provádění opakovaného měsíčního těhotenského testu pod lékařským dohledem v měsíčních intervalech včetně zhodnocení sexuální aktivity pacientky a nedávné menstruační anamnézy (abnormální menstruace, vynechání menstruace nebo amenorea) a způsobu antikoncepce je nutno stanovit v souladu s místní praxí. Je-li to nutné, je třeba následné těhotenské testy provádět v den kontroly u lékaře či během 3 dnů před návštěvou u předepisujícího lékaře.

Ukončení léčby

Pacientky musí jeden měsíc po ukončení léčby podstoupit závěrečný těhotenský test.

Omezení při předepisování a vydávání léčivého přípravku

U žen ve fertilním věku nemá předepsaná velikost balení přípravku CURACNÉ v ideálním případě přesáhnout 30 dní léčby, aby se zajistilo pravidelné sledování včetně těhotenských testů. Těhotenský test, předepsání přípravku CURACNÉ a jeho výdej mají v ideálním případě proběhnout ve stejný den.

Tato měsíční kontrola umožní kontrolu pravidelného provádění těhotenských testů a sledování a zajistí, že pacientka není před předepsáním dalšího cyklu léčby těhotná.

Pacienti mužského pohlaví

Dostupné údaje naznačují, že maternální expozice ze spermatu pacientů užívajících přípravek CURACNÉ není tak vysoká, aby ji bylo možno dávat do souvislosti s teratogenními účinky přípravku CURACNÉ. Mužské pacienty je nutné upozornit, že přípravek nesmí nikomu poskytovat, zejména ne ženám.

Další opatření

Pacienti musí být poučeni, že tento léčivý přípravek nesmí nikdy poskytovat dalším osobám a že všechny nepoužité tobolky je na konci léčby nutné vrátit do lékárny.

V průběhu léčby a 1 měsíc po vysazení isotretinoinu nesmí pacienti darovat krev vzhledem k potenciálnímu riziku pro plod těhotných žen, kterým by byla transfuze podána.

Edukační materiály

Z důvodu zamezení možnosti expozice plodu isotretinoinu poskytne držitel rozhodnutí o registraci předepisujícím lékařům a pacientům edukační materiály obsahující upozornění na očekávané teratogenní účinky isotretinoinu, doporučení ohledně antikoncepce před začátkem terapie a poučení o nutnosti těhotenských testů.

Lékař musí všem pacientům, mužům i ženám, poskytnout úplné informace o riziku teratogenity a přísných antikoncepčních opatřeních, tak jak jsou uvedeny v Programu prevence početí (PPP).

Psychiatrické poruchy

U pacientů léčených isotretinoinem byly hlášeny deprese, zhoršení depresí, úzkost, sklony k agresivitě, změny nálady, psychotické symptomy a velmi vzácně sebevražedné myšlenky, pokusy o sebevraždu nebo dokonané sebevraždy (viz bod 4.8). Zvláštní péči je nutno věnovat pacientům s depresí v anamnéze a všichni pacienti musí být sledováni s ohledem na známky deprese a v případě jejich výskytu léčení odpovídajícím způsobem. Je třeba zdůraznit, že přerušení léčby isotretinoinem nemusí pro zmírnění psychiatrických symptomů postačovat, a z tohoto důvodu může být nutné další psychiatrické nebo psychologické vyšetření.

Povědomí mezi rodinnými příslušníky nebo přáteli může napomoci odhalit případy zhoršení duševního zdraví.

Nemoci kůže a podkoží

V některých případech se v počáteční fázi léčby dostaví prudké zhoršení akné, ale tyto příznaky postupně, obvykle v průběhu 7-10 dní, vymizí, aniž by bylo nutné upravit dávkování.

V průběhu léčby je třeba zamezit vystavení pokožky intenzivnímu slunečnímu záření nebo jinému typu UV záření. Pokud je to nutné, je třeba používat přípravek ochraňující před oslněním s vysokým ochranným faktorem minimálně SPF/OF 15.

U pacientů léčených isotretinoinem nesmí být v průběhu 5-6 měsíců po ukončení léčby aplikována metoda agresivní chemické abraze kůže ani ošetření laserem, protože hrozí riziko vzniku hypertrofických jizev na neobvyklých místech a ve vzácných případech i riziko hyper nebo hypopigmentace v místě aplikace. Pacienti léčení isotretinoinem by v průběhu alespoň 6 měsíců po ukončení léčby neměli podstupovat depilaci voskem z důvodu rizika odlupování kůže.

Při léčbě isotretinoinem je třeba zamezit současnému používání lokálních keratolytických a exfoliativních přípravků proti akné, protože se zvyšuje riziko lokálního podráždění (viz bod 4.5).

Pacientům je třeba doporučit, aby od počátku léčby používali hydratační pleťový krém nebo mast, balzám na rty, protože při léčbě isotretinoinem může docházet k vysušování pokožky a rtů.

Po uvedení přípravku na trh se objevily informace o závažných kožních reakcích (např. puchýřky (erythema multiforme), Stevens-Johnsonův syndrom (SJS) a toxická epidermální nekrolýza (TEN) souvisejících s užíváním isotretinoinu. Jelikož tyto stavy lze někdy obtížně rozpoznat od ostatních kožních reakcí, které se mohou objevit (viz bod 4.8), měli by být pacienti informováni o příznacích a pečlivě sledováni, zda se u nich taková závažná kožní reakce neobjeví. V případě podezření na závažnou kožní reakci by měla být léčba isotretinoinem přerušena.

Poruchy oka

Syndrom suchých očí, zákal rohovky, snížená schopnost nočního vidění a zánět rohovky většinou odezní po ukončení léčby. Byly hlášeny případy suchosti očí, která po vysazení přípravku neodezněla. Suchost očí může být zmírněna aplikací lubrikační oční masti nebo použitím lubrikačních očních kapek - umělých slz. U některých pacientů se v průběhu léčby může objevit nesnášenlivost vůči kontaktním čočkám, což může mít za následek to, že pacienti budou muset nosit brýle.

Byla rovněž zaznamenána snížená schopnost nočního vidění, přičemž nástup tohoto příznaku byl u některých pacientů velmi náhlý (viz bod 4.7 “Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje”). Pacienti,

u kterých se vyskytnou poruchy zraku, by měli být vyšetřeni oftalmologem. V některých případech je nutné léčbu isotretinoinem přerušit.

Poruchy pohybového systému a pojivové tkáně

U pacientů léčených isotretinoinem byly zaznamenány bolesti svalů, bolesti kloubů a zvýšené hodnoty kreatinfosfokinázy v séru, zejména u těch, kteří provozovali náročné fyzické činnosti (viz bod 4.8 “Nežádoucí účinky”).

Po několika letech léčby poruch keratinizace vysokými dávkami přípravku byly pozorovány změny na kostech, včetně předčasného uzávěru epifýz, hyperostózy a zvápenatění šlach a vazů. Dávkování, délka léčby a celková kumulativní dávka u těchto pacientů značně přesahovala dávky doporučené pro léčbu akné.

U pacientů užívajících isotretinoin byla hlášena sakroileitida. Pacienti s klinickými známkami sakroileitidy mohou vyžadovat další vyšetření včetně zobrazovacích metod, jako je magnetická rezonance, k odlišení sakroileitidy od jiných příčin bolesti zad. V případech hlášených z postmarketingu došlo po vysazení přípravku CURACNE a odpovídající léčbě ke zlepšení sakroileitidy.

Benigní intrakraniální hypertenze

Byly zaznamenány případy benigní nitrolební hypertenze, přičemž v některých případech se jednalo o důsledek současného podávání tetracyklinů (viz body 4.3 “Kontraindikace” a 4.5 “Interakce”). Mezi příznaky a symptomy benigní nitrolební hypertenze patří bolesti hlavy, nevolnost a zvracení, poruchy vidění a edém papily. Pacienti, u nichž se projeví příznaky benigní nitrolební hypertenze, musí léčbu isotretinoinem okamžitě přerušit.

Poruchy jater a žlučových cest

Před zahájením léčby, 1 měsíc po zahájení léčby a poté pravidelně v 3 měsíčních intervalech (pokud nejsou klinicky stanoveny méně časté kontroly) je třeba provést kontrolu jaterních enzymů. U některých pacientů bylo zaznamenáno přechodné a reverzibilní zvýšení jaterních transamináz. Ve většině případů se změny pohybovaly v rozpětí normálních hodnot a v průběhu léčby se vrátily na původní úroveň. Přesto je třeba v případě přetrvávající klinicky relevantní zvýšené hladiny transamináz zvážit snížení podávaných dávek nebo přerušení léčby.

Porucha funkce ledvin

Porucha funkce ledvin nebo selhání ledvin nemají vliv na farmakokinetické vlastnosti isotretinoinu. Isotretinoin proto může být podáván i pacientům, kteří trpí poruchou funkce ledvin. U těchto pacientů se však doporučuje zahájit léčbu podáváním nízkých dávek, které jsou postupně zvyšovány na maximální tolerovanou dávku (viz bod 4.2 Dávkování a způsob podání).

Metabolismus tuků

Před zahájením léčby, 1 měsíc po zahájení léčby a poté pravidelně v 3 měsíčních intervalech (pokud nejsou klinicky indikovány častější kontroly) je třeba provést kontrolu hladiny lipidů v séru (hodnoty nalačno). Zvýšené hladiny lipidů v séru se obvykle vrátí do normálu po snížení dávky nebo po ukončení léčby a mohou být rovněž upraveny dietou.

Léčbu isotretinoinem někdy provází zvýšení hladiny triglyceridů v plazmě. Pokud není možné zvýšenou hladinu triglyceridů (hypertriglyceridémií) udržet na přijatelné úrovni, nebo pokud se dostaví příznaky zánětu slinivky břišní (viz bod 4.8. “Nežádoucí účinky”), musí být léčba isotretinoinem přerušena. Hladiny přesahující 800 mg/dL nebo 9 mmol/L jsou často příznakem akutního zánětu slinivky, který může být smrtelný.

Gastrointestinální poruchy

Léčbu isotretinoinem někdy provází zánětlivé onemocnění střev (včetně zánětu ilea), a to i u pacientů bez předchozí anamnézy střevních chorob. Pacienti, u kterých se objeví silný průjem (s krví ve stolici), musejí léčbu isotretinoinem okamžitě přerušit.

Alergické reakce

Ve vzácných případech byly zaznamenány anafylaktické reakce, v některých případech se projevily v souvislosti s předchozí lokální aplikací retinoidů. Kožní alergické reakce se vyskytují zřídka. Byly zaznamenány případy alergického zánětu cév (vaskulitidy), často provázené purpurou (podlitiny a červené skvrny) na končetinách a postižením jiných orgánů, než je kůže. Závažné alergické reakce vyžadují okamžité vysazení léčby a důkladné sledování stavu pacienta.

Vysoce rizikovní pacienti

U pacientů s cukrovkou, u obézních pacientů, alkoholiků a pacientů s poruchami metabolismu tuků, kteří jsou léčeni isotretinoinem, je třeba provádět častější kontroly sérových hodnot lipidů a/nebo hladiny glukózy v krvi. V průběhu léčby isotretinoinem byly zaznamenány zvýšené hladiny cukru v krvi (nalačno) a byly rovněž diagnostikovány nové případy cukrovky.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Kontraindikované kombinace:

- Vitamin A, protože hrozí riziko hypervitaminózy vitamínu A (viz bod 4.3).
- Jiné retinoidy (acitretin, alitretinoin), protože hrozí riziko hypervitaminózy vitamínu A (viz bod 4.3).
- Cykliny.

Při současném užívání isotretinoinu a tetracyklinů byly zaznamenány případy intrakraniální hypertenze. Proto nesmí být v průběhu léčby isotretinoinem podávány tetracykliny (viz bod 4.3 “Kontraindikace” a bod 4.4 “Zvláštní upozornění a opatření pro použití”).

Současné podávání isotretinoinu a topických keratolytických nebo exfoliativních látek užívaných v léčbě proti akné není přípustné, protože by mohlo způsobit zvýšené podráždění kůže (viz bod 4.4).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství:

Těhotenství je při léčbě isotretinoinem absolutně kontraindikováno (viz body 4.3 a 4.4). Ženy ve fertilním věku musí splnit všechny podmínky Programu prevence početí a používat účinnou antikoncepci jeden měsíc před zahájením léčby, v průběhu léčby a jeden měsíc po ukončení léčby. Pokud i přes tato zvláštní opatření pacientka v průběhu léčby isotretinoinem nebo během jednoho měsíce po ukončení léčby otěhotní, je vysoké riziko velmi těžkého a závažného poškození (malformace) plodu.

Fetální malformace související s léčbou isotretinoinem zahrnují anomálie v centrální nervové soustavě (hydrocefalus, cerebelární malformace/ vady, mikrocefalie), faciální dysmorfie, rozštěp patra, anomálie zevního ucha (chybějící zevní ucho, malé nebo chybějící zevní zvukovody), oční anomálie (mikrooftalmie), kardiovaskulární anomálie (vrozené vady srdce a cév jako Fallotova tetralogie, transpozice velkých cév, septální defekty), anomálie thymu a příštítné žlázy. Rovněž častěji dochází k samovolnému potratu.

Pokud pacientka v průběhu léčby isotretinoinem otěhotní, musí být léčba okamžitě přerušena a pacientka musí být odeslána k poradě a na vyšetření odborným lékařem, specializovaným na teratologii.

Ženy v reprodukčním věku / Antikoncepce:

Minimálním požadavkem je, aby pacientky ve fertilním věku používaly alespoň jednu vysoce účinnou metodu antikoncepce (tj. ve formě nezávislé na uživateli) nebo dvě doplňkové formy antikoncepce závislé na uživateli. Antikoncepci je nutné používat nejméně 1 měsíc před zahájením léčby, během léčby a dále alespoň 1 měsíc po ukončení léčby isotretinoinem, a to i v případě pacientek s amenoreou (viz bod 4.4).

Kojení:

Isotretinoin je vysoce lipofilní, a proto velmi pravděpodobně přechází do mateřského mléka. Vzhledem k možným nežádoucím účinkům na matku a dítě je léčba isotretinoinem u kojících matek kontraindikována.

Fertilita:

Isotretinoin v terapeutických dávkách neovlivňuje počet, motilitu a morfologii spermií a ze strany muže, který užívá isotretinoin, neohrožuje utváření a vývoj embrya.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek CURACNÉ může ovlivnit schopnost řídit a obsluhovat stroje.

V průběhu léčby isotretinoinem byly zaznamenány případy snížené schopnosti nočního vidění, které vzácně přetrvávaly i po ukončení léčby (viz bod 4.4 “Zvláštní upozornění a opatření pro použití” a bod 4.8 “Nežádoucí účinky”). Vzhledem k tomu, že se u některých pacientů tento příznak projevil velmi náhle, musejí být pacienti na toto riziko upozorněni a varováni, že při řízení a obsluze strojů musejí dbát zvláštní opatrnosti.

Ospalost, závratě a poruchy vidění byly zaznamenány jen velmi vzácně. Pacienti by měli být poučeni a upozorněni na to, že pokud se u nich tyto účinky objeví, nesmí řídit vozidla, obsluhovat stroje nebo se účastnit žádných činností, kde by v důsledku těchto symptomů mohli ohrozit sebe nebo ostatní osoby.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Příznaky uvedené níže jsou nejčastějšími nežádoucími účinky, které byly zaznamenány v souvislosti s užíváním isotretinoinu: suchost sliznic například rtů, včetně zánětu rtu, suchost nosní sliznice, krvácení z nosu, syndrom suchých očí/ zánět oční spojivky, suchost kůže. Některé nežádoucí účinky spojené s užíváním isotretinoinu přímo souvisejí s dávkováním. Nežádoucí účinky jsou zpravidla reverzibilní a odezní po úpravě dávkování nebo po přerušení léčby, přesto však některé mohou přetrvávat i po jejím ukončení.

Tabulární přehled nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky jsou uvedeny podle orgánových systémů a četnosti výskytu podle klasifikace MedDRA: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $<1/10$), méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $<1/100$), vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $<1/1\ 000$), velmi vzácné ($<1/10\ 000$); není známo (z dostupných údajů nelze určit)

<u>Infekce:</u>	
------------------------	--

Velmi vzácné	grampozitivní (mukokutánní) bakteriální infekce
<u>Poruchy krve a lymfatického systému:</u> Velmi časté	anémie, zvýšená sedimentace červených krvinek, trombocytopenie, trombocytóza
Časté	neutropenie
Velmi vzácné	lymfadenopatie
<u>Poruchy imunitního systému:</u> Vzácné	alergické kožní reakce, anafylaktické reakce, přecitlivělost
<u>Poruchy metabolismu a výživy:</u>	
Velmi vzácné	diabetes mellitus, hyperurikémie
<u>Psychiatrické poruchy:</u> Vzácné	deprese, zhoršení depresí, sklony k agresivitě, úzkost, změny nálady
Velmi vzácné	sebevražda, pokus o sebevraždu, sebevražedné myšlenky, psychotické poruchy, abnormální chování
<u>Poruchy nervového systému:</u> Časté	bolesti hlavy
Velmi vzácné	benigní intrakraniální hypertenze, křeče, spavost, závratě
<u>Oční poruchy:</u> Velmi časté	zánět očního víčka, zánět spojivky, syndrom suchých očí, podráždění očí
Velmi vzácné	poruchy vidění, rozmazané vidění, oční zákal, barvoslepost (poruchy barevného vidění), nesnášenlivost kontaktních čoček, zákal rohovky, snížená schopnost nočního vidění, zánět rohovky, edém papily (jako příznak benigní nitrolební hypertenze), světloplachost (fotofobie)
<u>Ušní poruchy:</u> Velmi vzácné	poruchy sluchu
<u>Cévní poruchy:</u> Velmi vzácné	vaskulitida (například Wegenerova granulomatóza, alergická vaskulitida)
<u>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy:</u> Časté	epistaxe, suchost nosní sliznice, nazofaryngitida
Velmi vzácné	bronchospasmus (zvláště u pacientů-astmatiků), chraptot,
<u>Gastrointestinální poruchy:</u> Velmi vzácné	kolitida, ileitida, suchost v hrdle, gastrointestinální hemoragie, hemoragický průjem a zánětlivá střevní onemocnění, nevolnost, zánět slinivky (viz bod 4.4 “Zvláštní upozornění a opatření pro použití”).
<u>Hepatobiliární poruchy:</u> Velmi časté	zvýšená hladina transamináz (viz bod 4.4 “Zvláštní upozornění a opatření pro použití”)
Velmi vzácné	hepatitida

<p><u>Poruchy kůže a podkoží:</u> Velmi časté</p> <p>Vzácné</p> <p>Velmi vzácné</p> <p>Není známo</p>	<p>cheilitida, dermatitida, suchá kůže, lokální olupování kůže, svědění, zarudlá vyrážka, přecitlivělost a křehkost kůže (riziko vzniku frikčního poranění)</p> <p>alopecie</p> <p>akné fulminans, zhoršení akné (vzplanutí), zarudnutí kůže (na tváři), exantém, poruchy růstu vlasů, hirsutismus, dystrofie nehtů, zánět nehtového lůžka, přecitlivělost na světlo, pyogenní granulom, hyperpigmentace pokožky, nadměrné pocení</p> <p>puchýřky (erythema multiforme), Stevens-Johnsonův syndrom, toxická epidermální nekrolýza.</p>
<p><u>Poruchy pohybového systému a pojivové tkáně:</u> Velmi časté</p> <p>Velmi vzácné</p> <p>Není známo</p>	<p>artralgie, myalgie, bolesti zad (zejména u dospívajících)</p> <p>artritida, kalcinóza (zvápenatění vazů a šlach), předčasný epifyzální uzávěr, exostóza (hyperostóza), řídnutí kostí, zánět šlach, rabdomyolýza</p> <p>sakroileitida</p>
<p><u>Poruchy ledvin a močových cest:</u> Velmi vzácné</p> <p>Není známo</p>	<p>glomerulonefritida</p> <p>uretritida</p>
<p><u>Poruchy reprodukčního systému a prsu</u> Není známo</p>	<p>sexuální dysfunkce včetně erektilní dysfunkce a snížené libido, gynekomastie, vulvovaginální suchost</p>
<p><u>Celkové a jinde nezařazené poruchy a lokální reakce po podání:</u> Velmi vzácné</p>	<p>granulace tkání (zvýšené tvorba), nevolnost</p>
<p><u>Abnormální klinické a laboratorní nálezy nezařazené jinde:</u> Velmi časté</p> <p>Časté</p> <p>Velmi vzácné</p>	<p>zvýšená hladina triglyceridů v krvi, snížení lipoproteinů o vysoké denzité</p> <p>zvýšená hladina cholesterolu v krvi, zvýšená hladina cukru v krvi, hematurie, proteinurie</p> <p>zvýšená hladina kreatinfosfokinázy v krvi</p>

Četnost výskytu nežádoucích účinků byla vypočtena na základě shromážděných výsledků z klinických zkoušek provedených na 824 pacientech a z údajů získaných po uvedení přípravku na trh.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím webového formuláře sukl.gov.cz/nezadouciucinky

případně na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv
Šrobárova 49/48
100 00 Praha 10
e-mail: farmakovigilance@sukl.gov.cz

4.9 Předávkování

Isotretinoin je derivátem vitamínu A. Přestože akutní toxicita isotretinoinu je nízká, mohou se při náhodném užití nadměrné dávky dostavit příznaky hypervitaminózy vitamínu A. Mezi příznaky akutní otravy vitamínem A patří silné bolesti hlavy, nevolnost nebo zvracení, malátnost, podrážděnost a svědění. Příznaky náhodného předávkování isotretinoinem by pravděpodobně byly podobné. Tyto příznaky jsou zpravidla reversibilní a odezní bez nutnosti léčby.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: přípravky proti akné pro systémové užití
Kód ATC: D10BA01

Mechanismus účinku

Isotretinoin je stereoisomerem all-trans-retinové kyseliny (tretinoinu). Přesný mechanismus účinku isotretinoinu zatím nebyl detailně osvětlen, ale bylo prokázáno, že zlepšení klinického obrazu těžké formy akné souvisí se zastavením činnosti mazových žláz a s histologicky prokázaným zmenšením mazových žláz. Dále byl rovněž prokázán protizánětlivý účinek isotretinoinu.

Účinnost

Nadměrné rohovatění epitelové výstelky vlasových folikul vede k uvolňování korneocytů do vývodu mazové žlázy a jeho ucpání keratinem a nadbytečným mazem. Následkem toho vznikají komedony a případně zánětlivá ložiska. Isotretinoin zamezuje proliferaci sebocytů a jeho účinek na akné zřejmě spočívá v upravení procesu buněčné diference. Maz (sebum) je hlavním substrátem pro růst *Propionibacterium acnes* a omezená produkce mazu má za následek zamezení kolonizace vývodu mazové žlázy těmito bakteriemi.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Absorpce isotretinoinu trávicím traktem je v rámci terapeutického rozsahu proměnlivá a lineárně úměrná dávce. Absolutní biologická dostupnost isotretinoinu nebyla stanovena, protože sloučenina není dostupná ve formě intravenózního přípravku pro humánní použití, ale extrapolace studií provedených na psech naznačovaly spíše nízkou a proměnlivou systémovou biologickou dostupnost. Pokud je isotretinoin užíván při jídle, je biologická dostupnost dvojnásobná v porovnání s užíváním nalačno.

Distribuce

Isotretinoin se váže na plazmatické bílkoviny, zejména na albumin (99,9%). Objem distribuce isotretinoinu u člověka nebyl stanoven, protože isotretinoin není dostupný ve formě intravenózního přípravku pro humánní použití. Jsou dostupné pouze omezené informace o distribuci isotretinoinu v lidských tkáních. Koncentrace isotretinoinu v pokožce je poloviční v porovnání s koncentrací v séru. Plazmatické koncentrace isotretinoinu jsou 1,7násobně vyšší než koncentrace v plné krvi z důvodu slabé penetrace isotretinoinu do červených krvinek.

Biotransformace

Při perorálním podávání isotretinoinu byly v plazmě identifikovány tři hlavní metabolity: 4-oxo-isotretinoin, tretinoin (all-trans-retinová kyselina) a 4-oxo tretinoin. U těchto metabolitů byla při několika testech *in vitro* prokázána biologická účinnost. Klinická studie 4-oxo-isotretinoinu prokázala, že tento metabolit významně přispívá k účinku isotretinoinu (snížená míra vylučování mazu i přes nulový vliv na hladiny isotretinoinu a tretinoinu v plazmě). Mezi další méně významné metabolity patří konjugované sloučeniny kyseliny glukuronové. Hlavním metabolitem je 4-oxo-isotretinoin, jehož plazmatické koncentrace v ustáleném rovnovážném stavu jsou 2,5 krát vyšší než koncentrace mateřské látky.

Isotretinoin a tretinoin (all-trans-retinová kyselina) jsou metabolizovány reversibilně (vzájemná přeměna) a metabolismus tretinoinu je tedy propojen s metabolismem isotretinoinu. Odhaduje se, že 20-30 % dávky isotretinoinu je metabolizováno izomerizací.

Enterohepatální cirkulace může mít významný vliv na farmakokinetické vlastnosti isotretinoinu u člověka. Analýzy metabolismu *in vitro* prokázaly, že do metabolické přeměny isotretinoinu na 4-oxo-isotretinoin a tretinoin jsou zapojeny některé CYP enzymy. Hlavní úlohu přitom zřejmě mají složené izoformy. Isotretinoin a jeho metabolity nemají významný vliv na činnost CYP enzymů.

Eliminace

Po perorálním podání isotretinoinu radioaktivně značeného bylo nalezeno přibližně stejné množství zbytků dávky v moči a ve stolici. Po perorálním podání isotretinoinu je průměrná hodnota terminálního eliminačního poločasu nezměněné látky u pacientů s akné 19 hodin. Terminální poločas eliminace 4-oxo-isotretinoinu je delší, jeho průměrná hodnota je 29 hodin.

Isotretinoin je fyziologický retinoid. Endogenních koncentrací retinoidu je dosaženo přibližně dva týdny po ukončení léčby isotretinoinem.

Farmakokinetické vlastnosti u zvláštních skupin pacientů

Vzhledem k tomu, že isotretinoin je u pacientů s poruchou jater kontraindikován, jsou k dispozici pouze omezené informace o farmakokinetických vlastnostech isotretinoinu u těchto pacientů. Při nedostatečnosti ledvin nedochází k významnému snížení plazmatické clearance isotretinoinu nebo 4-oxo-isotretinoinu.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Akutní toxicita

Akutní toxicita isotretinoinu při ústním podání byla stanovena u různých živočišných druhů. U králíků je smrtelná dávka LD50 přibližně 2000 mg/kg, u myši přibližně 3000 mg/kg a u potkanů je to přes 4000 mg/kg.

Chronická toxicita

Při dlouhodobých studiích (déle než 2 roky) provedených u potkanů (dávkování 2, 8 a 32 mg/kg/den) se u skupiny, které byly podávány nejvyšší dávky, dostavila částečná ztráta srsti a byla prokázána zvýšená hladina plazmatických triglyceridů. Spektrum nežádoucích účinků isotretinoinu pozorovaných u hlodavců je velmi blízké spektru nežádoucích účinků vitamínu A, ale nezahrnuje masivní vápenatění tkání a orgánů, které bylo pozorováno u potkanů při podávání vitamínu A. Ani změny jaterních buněk pozorované při podávání vitamínu A se při užívání isotretinoinu nevyskytují.

Všechny pozorované nežádoucí účinky související s hypervitaminózou vitamínem A jsou spontánně reversibilní po vysazení isotretinoinu. I u pokusných zvířat ve velmi špatném stavu došlo po 1-2 týdnech po vysazení přípravku k výraznému zlepšení.

Teratogenní účinek

Podobně jako u ostatních derivátů vitamínu A byl i u isotretinoinu prokázán, na základě pokusů na zvířatech, teratogenní a embryotoxický účinek.

Vzhledem k teratogennímu účinku isotretinoinu je třeba při léčbě žen v plodném věku dodržovat zvláštní terapeutická opatření (viz bod 4.3 “Kontraindikace”, bod 4.4 “Zvláštní upozornění a opatření pro použití” a bod 4.6 “Těhotenství a kojení”).

Plodnost

Isotretinoin podávaný perorálně potkanům v dávkách do 32 mg/kg/d (tj. 5,3násobek maximální doporučené dávky u člověka) neměl žádné nežádoucí účinky na gonadální funkci, fertilitu, gestaci a porod.

U psů byla pozorována atrofie varlat po léčbě perorálním isotretinoinem po dobu přibližně 30 týdnů v dávkách 20 nebo 60 mg/kg/den (tj. 10 nebo 30násobek maximální doporučené dávky u člověka). Obecně je známo, že znatelný pokles spermatogeneze lze mikroskopicky prokázat, avšak ve varlatech všech testovaných psů byly nějaké spermie nalezeny, a zcela atrofické tubuly nebyly nikdy pozorovány. Ukázalo se však, že předklinické údaje jsou druhově závislé, a proto nejsou relevantní pro muže, jejichž plodnost není léčbou isotretinoinem ovlivněna.

Mutagenní účinek

Testy provedené na zvířatech *in vitro* a *in vivo* neprokázaly u isotretinoinu mutagenní ani karcinogenní účinek.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Čištěný sójový olej, hydrogenovaný rostlinný olej, žlutý vosk.

Složení obalu tobolky: želatina, glycerol, čištěná voda, pasta červeného oxidu železitého (E172), pasta žlutého oxidu železitého (E172), oxid titaničitý 50% (E171) v glycerolu.

Složení černého inkoustu (atramentu): propylenglykol (E 1520), černý oxid železitý (E172), polyvinylacetát ftalát, čištěná voda, isopropylalkohol, polyethylenglykol roztok amoniaku 30%, ethanol denaturovaný 35%.

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25 °C v původním obalu, těsně uzavřeném, aby byl přípravek chráněn před světlem.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Blistr PVC/PE/PVDC/AL
30 měkkých tobolek

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Po ukončení léčby musí pacienti i pacientky vrátit nepoužité tobolky do lékárny.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

PIERRE FABRE MEDICAMENT
Les Cauquillous
81500 Lavour
Francie

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

46/095/08-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/ PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 20.02.2008

Datum posledního prodloužení registrace: 12. 2. 2010

10. DATUM REVIZE TEXTU

17. 7. 2025