

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

BELORETIN 10 mg
BELORETIN 20 mg
mäkké kapsuly

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

BELORETIN 10 mg: jedna kapsula obsahuje 10,00 mg izotretinoínu.
BELORETIN 20 mg: jedna kapsula obsahuje 20,00 mg izotretinoínu.

Pomocné látky so známym účinkom

BELORETIN 10 mg: jedna kapsula obsahuje 132,80 mg rafinovaného sójového oleja, 7,70 mg čiastočne hydrogenovaného sójového oleja, 7,58 mg nekryštalizujúceho roztoku sorbitolu a 0,0026 mg košenilovej červene. Jedna kapsula obsahuje 0,062 mg sodíka z 0,5 mg edetanu disodného.

BELORETIN 20 mg: jedna kapsula obsahuje 265,60 mg rafinovaného sójového oleja, 15,40 mg čiastočne hydrogenovaného sójového oleja, 24,26 mg nekryštalizujúceho roztoku sorbitolu a 0,34 mg košenilovej červenej. Jedna kapsula obsahuje 0,124 mg sodíka z 1 mg edetanu disodného.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Mäkké kapsuly.

BELORETIN 10 mg sú svetlofialové, oválne mäkké kapsuly obsahujúce žltó-oranžovú nepriehľadnú viskóznú tekutinu.

BELORETIN 20 mg sú gaštanovohnedé, oválne mäkké kapsuly obsahujúce žltó-oranžovú nepriehľadnú viskóznú tekutinu.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Závažné formy akné (ako je napr. nodulárne akné alebo *acne conglobata* alebo akné s rizikom vzniku trvalých jaziev) rezistentné voči primeranej štandardnej liečbe systémovými antibakteriálnymi liekmi a topickej liečbe.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Izotretinoín majú predpisovať iba lekári alebo sa má predpisovať iba pod dohľadom lekárov, ktorí majú skúsenosti s používaním systémových retinoidov na liečbu závažných foriem akné a ktorí plne poznajú riziká liečby izotretinoínom a potrebu sledovania pacientov.

Kapsuly sa majú užívať s jedlom jedenkrát alebo dvakrát denne.

Pediatrická populácia

BELORETIN nie je indikovaný na liečbu predpubertálneho akné a neodporúča sa u pacientov mladších ako 12 rokov z dôvodu nedostatočných údajov týkajúcich sa účinnosti a bezpečnosti.

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 sú závislé od dávky a medzi pacientmi sa líšia. Preto sa počas liečby vyžaduje individuálna úprava dávkovania. Pre väčšinu pacientov sa dávka pohybuje v rozmedzí od 0,5 – 1 mg/kg denne.

Miery dlhodobej remisie a relapsu ochorenia sa viac vzťahujú k celkovej podanej dávke ako k dĺžke trvania liečby, alebo dennej dávke. Preukázalo sa, že pri dávkach vyšších ako kumulatívna liečebná dávka 120 – 150 mg/kg sa už nemôže očakávať žiadny ďalší podstatný prínos liečby. Dĺžka trvania liečby bude závisieť od individuálnej dennej dávky. Na dosiahnutie remisie je za normálnych okolností postačujúci liečebný cyklus s trvaním 16 – 24 týždňov.

U väčšiny pacientov sa úplné vyčistenie kože od akné dosiahne jedným liečebným cyklom. V prípade definitívneho relapsu sa môže vziať do úvahy ďalší liečebný cyklus liečbou izotretinoínom s použitím rovnakej dennej dávky a kumulatívnej liečebnej dávky. Keďže ďalšie zlepšenie stavu akné sa môže pozorovať až do 8 týždňov po ukončení liečby, o ďalšom liečebnom cykle sa má uvažovať najskôr až po uplynutí tohto obdobia.

Pacienti so závažnou insuficienciou obličiek

U pacientov so závažnou insuficienciou obličiek sa má liečba začať nižšou dávkou (napr. 10 mg/deň). Dávka sa má potom zvýšiť až na 1 mg/kg/deň alebo až dovtedy, kým pacient nedostáva maximálnu tolerovanú dávku (pozri časť 4.4).

Pacienti s intoleranciou

U pacientov so závažnou intoleranciou na odporúčanú dávku môže liečba pokračovať nižšími dávkami v dôsledku čoho sa predĺži dĺžka trvania liečby a zvýši sa riziko relapsu. Na dosiahnutie maximálnej možnej účinnosti u týchto pacientov má dávkovanie zvyčajne pokračovať najvyššou tolerovanou dávkou.

4.3 Kontraindikácie

Izotretinoín je tiež kontraindikovaný u pacientov s precitlivenosťou na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok (uvedených v časti 6.1).

Izotretinoín je tiež kontraindikovaný u žien, ktoré sú gravidné alebo dojčia (pozri časť 4.6). Izotretinoín je kontraindikovaný u žien vo fertilnom veku, pokiaľ nie sú splnené všetky podmienky Programu na prevenciu gravidity (pozri časť 4.4).

BELORETIN obsahuje rafinovaný sójový olej a čiastočne hydrogenovaný sójový olej. Preto je BELORETIN kontraindikovaný u pacientov alergických na arašidy alebo sóju.

Izotretinoín je tiež kontraindikovaný u pacientov:

- s insuficienciou pečene,
- s nadmerne zvýšenými hodnotami lipidov v krvi,
- s hypervitaminózou A,
- súbežne užívajúcich liečbu tetracyklínmi (pozri časť 4.5).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Teratogénne účinky

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

BELORETIN je prísne kontraindikovaný u:

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

Program prevencie gravidity

Tento liek je TERATOGENNÝ

Izotretinoín je kontraindikovaný u žien vo fertilnom veku, pokiaľ nie sú splnené všetky nasledovné podmienky Programu na prevenciu gravidity:

- Pacientka má ťažkú formu akné (ako nodulárne akné alebo *acne conglobata* alebo akné s rizikom vzniku trvalých jaziev) rezistentnú voči primeranej štandardnej liečbe systémovými antibakteriálnymi liekmi a topickej 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 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 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 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 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 s izotretinoínom, dokonca aj pacientky s amenoreou.

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

Testy gravidity

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

- Pred začiatkom 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:

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

Obmedzenie týkajúce sa predpisovania a výdaja lieku

Predpísanie BELORETINU 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 BELORETINU 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 BELORETIN nie je dostatočne významná na to, aby bola spájaná s teratogénnymi účinkami BELORETINU. 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 nepoužívané kapsuly.

Pacienti nesmú darovať krv počas liečby a jeden 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 izotretinoínom, 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 gravidity.

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

Občas sa pozoruje akútne zhoršenie akné v počiatočnom období, postupne však v priebehu liečby ustúpi, väčšinou do 7 – 10 dní a obyčajne nevyžaduje úpravu dávkovania.

Treba sa vyhýbať intenzívnemu slnečnému žiareniu alebo UV lúčom. V nevyhnutných prípadoch sa má použiť prípravok na ochranu pred slnečným žiarením s vysokým ochranným faktorom minimálne SPF 15.

Pacienti užívajúci izotretinoín sa 5 – 6 mesiacov po ukončení liečby majú vyhýbať agresívnej chemickej dermabrázii a ošetrovaniu kože laserom pre riziko vytvorenia hypertrofických jaziev na netypických miestach a oveľa zriedkavejšie pre vznik pozápalovej hyper- alebo hypopigmentácie v mieste ošetrovania kože. Depilácii voskom sa majú pacienti, ktorí užívajú izotretinoín, vyhýbať ešte minimálne 6 mesiacov po ukončení liečby kvôli riziku olupovania kože.

Treba sa vyhýbať súbežnému podávaniu izotretinoínu s topickými keratolytickými alebo exfoliatívnymi prípravkami proti akné, pretože sa tým môže zintenzívniť lokálne podráždenie (pozri časť 4.5).

Pacientom sa má odporučiť, aby už od začiatku liečby používali hydratačnú masť alebo krém na kožu a balzam na pery, pretože izotretinoín pravdepodobne spôsobí suchosť pokožky a pier.

V súvislosti s liečbou izotretinoínom boli hlásené: multiformný erytém (ME), Stevensov-Johnsonov syndróm (SJS), toxická epidermálna nekrolýza (TEN) a akútna generalizovaná exantematózna pustulóza (AGEP), ktoré môžu byť život ohrozujúce alebo smrteľné (pozri časť 4.8).

Pacientov treba poučiť o prejavoch a príznakoch závažných kožných nežiaducich reakcií a ak si všimnú akékoľvek zodpovedajúce prejavy alebo príznaky, majú sa ihneď poradiť s lekárom. Ak sa objavia prejavy a príznaky naznačujúce tieto reakcie, BELORETIN sa má ihneď vysadiť a má sa zvážiť alternatívna liečba (podľa potreby).

Ak sa u pacienta už vyskytla závažná kožná nežiaduca reakcia, ako napríklad SJS, TEN alebo AGEP, alebo sa uňho vyskytla pri užití BELORETINU, tento pacient sa už nikdy nesmie liečiť BELORETINOM.

Alergické reakcie

Anafylaktické reakcie, v niektorých prípadoch po predchádzajúcej topickej expozícii retinoidmi, boli hlásené zriedkavo. Zriedkavo boli hlásené alergické kožné reakcie. Boli hlásené závažné prípady alergickej vaskulitídy, často s purpurou (modriny a červené škvrny) na končatinách a mimo kože. Závažné alergické reakcie vyžadujú prerušenie liečby a starostlivé sledovanie.

Poruchy oka

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

Boli tiež hlásené prípady zhoršeného nočného videnia, ktorého začiatok bol u niektorých pacientov náhly (pozri časť 4.7). Pacienti so zrakovými problémami sa majú poradiť s oftalmológom. Možno bude potrebné ukončiť liečbu izotretinoínom.

Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva

Myalgia, artralgia a zvýšené hodnoty sérovej kreatínfosfokinázy boli hlásené u pacientov užívajúcich izotretinoín, zvlášť u tých, ktorí sú intenzívne fyzicky aktívni (pozri časť 4.8). V niektorých prípadoch sa môže rozvinúť až do potencionálne život ohrozujúcej rabdomyolýzy.

Po niekoľkých rokoch podávania lieku vo veľmi vysokých dávkach pri liečbe porúch keratinizácie sa pozorovali zmeny kostí vrátane predčasného epifyzeálneho uzavretia, hyperostózy a kalcifikácie šliach a väzov. Dávkovanie, dĺžka liečby a celková kumulatívna dávka u týchto pacientov väčšinou d'aleko presahovali odporúčané hodnoty pre liečbu akné.

Benígna intrakraniálna hypertenzia

Boli hlásené prípady benígnej intrakraniálnej hypertenzie, z ktorých niektoré zahŕňali súbežné užívanie tetracyklínov (pozri časť 4.3 a časť 4.5). K znakom a príznakom benígnej intrakraniálnej hypertenzie patria bolesť hlavy, nauzea, vracanie, zrakové poruchy a papiledém. Pacienti, u ktorých sa vyvinie benígna intrakraniálna hypertenzia, majú okamžite prerušiť liečbu izotretinoínom.

Poruchy pečene a žlčových ciest

Hodnoty pečeňových enzýmov sa majú kontrolovať pred liečbou, mesiac po začiatku liečby a následne v trojmesačných intervaloch, pokiaľ nie je klinicky indikované častejšie monitorovanie. Boli hlásené prechodné a reverzibilné zvýšenia hodnôt pečeňových transamináz. V mnohých prípadoch boli tieto zmeny v normálnom rozsahu a hodnoty sa počas liečby vrátili na východiskovú hladinu. Avšak v prípade trvalých klinicky významných zvýšení hladín transamináz sa má zvážiť redukcia dávky alebo prerušenie liečby.

Renálna insuficiencia

Renálna insuficiencia a renálne zlyhanie neovplyvňujú farmakokinetiku izotretinoínu. Preto sa izotretinoín môže podávať pacientom s renálnou insuficienciou. Avšak odporúča sa, aby pacienti

začali nízkou dávkou, ktorá sa postupne titrovaním zvyšuje až na maximálnu tolerovanú dávku (pozri časť 4.2).

Metabolizmus lipidov

Hodnoty sérových lipidov (nalačno) sa majú kontrolovať pred liečbou, mesiac po začiatku liečby a následne v trojmesačných intervaloch, pokiaľ nie je klinicky indikované častejšie monitorovanie. Zvýšené hodnoty sérových lipidov sa zvyčajne vrátia na normálne hodnoty po redukcii dávky alebo po ukončení liečby a môžu byť tiež reakciou na diétne opatrenia.

Izotretinoín sa spája so zvýšením hladín plazmatických triglyceridov. Liečba izotretinoínom sa má ukončiť, ak sa hypertriglyceridémia nedá dostatočne regulovať alebo ak sa objavia príznaky pankreatitídy (pozri časť 4.8). Hladiny vyššie ako 800 mg/dl alebo 9 mmol/l niekedy súvisia s akútnou pankreatitídou, ktorá môže mať smrteľné následky.

Poruchy gastrointestinálneho traktu

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

Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva

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 BELORETINU a náležitej liečbe.

Vysoko rizikovní pacienti

U pacientov trpiacich diabetom, obezitou, alkoholizmom alebo poruchou lipidového metabolizmu, ktorí podstupujú liečbu izotretinoínom, môžu byť potrebné častejšie kontroly hladín sérových lipidov a/alebo glukózy v krvi. Počas liečby izotretinoínom boli hlásené zvýšené hladiny glukózy v krvi nalačno a boli tiež diagnostikované nové prípady diabetu.

Pomocné látky so známym účinkom

BELORETIN 10 mg: Tento liek obsahuje 7,58 mg sorbitolu v každej mäkkej kapsule.

BELORETIN 20 mg: Tento liek obsahuje 24,26 mg sorbitolu v každej mäkkej kapsule.

Musí sa zväžiť aditívny účinok súbežne podávaných liekov obsahujúcich sorbitol (alebo fruktózy) a príjem sorbitolu (alebo fruktózy) v strave.

Obsah sorbitolu v liekoch na perorálne použitie môže ovplyvniť biologickú dostupnosť iných liekov na perorálne použitie podávaných súbežne.

Tento liek obsahuje košenilovú červeň A (E124). Môže vyvolať alergické reakcie.

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

4.5 Liekové a iné interakcie

Pacienti nesmú súbežne užívať vitamín A pre riziko vzniku hypervitaminózy A.

Pri súbežnom užívaní izotretinoínu a tetracyklínov boli hlásené prípady benígnej intrakraniálnej hypertenzie (*pseudotumor cerebri*). Preto sa musí vyhýbať súbežnej liečbe tetracyklínmi (pozri časť 4.3 a časť 4.4).

Izotretinoín sa nemá súbežne podávať s lokálnymi keratolytickými alebo exfoliatívnymi prípravkami proti akné, pretože sa môže zvýšiť lokálne podráždenie (pozri časť 4.4).

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Gravidita je absolútnou kontraindikáciou pri liečbe izotretinoínom (pozri časť 4.3). Ženy v plodnom veku musia používať účinnú antikoncepciu počas liečby a 1 mesiac po ukončení liečby. Ak sa gravidita napriek uvedeným opatreniam predsa vyskytne počas liečby izotretinoínom alebo mesiac po liečbe, vzniká veľké riziko veľmi závažného poškodenia plodu.

K malformáciám plodu spájaným s jeho expozíciou izotretinoínom patria abnormality centrálného nervového systému (hydrocefalus, malformácie/abnormality mozočka, mikrocefália), dysmorfia tváre, rázštep podnebia, abnormality vonkajšieho ucha (chýbanie vonkajšieho ucha, malé alebo chýbajúce vonkajšie zvukovody), očné abnormality (mikroftalmia), kardiovaskulárne abnormality (malformácie ako Fallotova tetralógia, transpozícia veľkých ciev, septálne defekty), abnormality týmusu a prítstnej žľazy. Pozoroval sa aj zvýšený výskyt samovoľných potratov.

Ak sa gravidita vyskytne u ženy liečenej izotretinoínom, liečba sa musí prerušiť a pacientka sa má poradiť a vyšetriť lekárom, ktorý má skúsenosti v oblasti teratológie.

Dojčenie

Izotretinoín je vysoko lipofilný, preto sa s veľkou pravdepodobnosťou vylučuje do materského mlieka. Vzhľadom na potenciálne nežiaduce účinky u detí dojčených materským mliekom je užívanie izotretinoínu u dojčiacich matiek kontraindikované.

Fertilita

Izotretinoín v terapeutických dávkach neovplyvňuje počet, pohyblivosť ani morfológiu spermií a neohrozuje vytváranie a vývin embrya u partneriek mužov užívajúcich izotretinoín.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

BELORETIN môže mať potenciálne 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 liečbe (pozri časť 4.4 a časť 4.8). Pretože u niektorých pacientov sa toto zhoršenie objavilo náhle, pacienti sa majú upozorniť na tento potenciálny problém a na opatrnosť pri vedení vozidiel alebo obsluhu strojov.

Ospalosť, závrat a poruchy videnia boli popísané veľmi zriedkavo. Pacienti majú byť upozornení, že ak majú takéto skúsenosti, nemajú viesť vozidlá, obsluhovať stroje alebo sa zúčastňovať žiadnych iných aktivít, pri ktorých môžu tieto symptómy vystaviť riziku ich alebo ostatných.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Niektoré nežiaduce účinky spájané s užívaním izotretinoínu sú závislé na dávke. Nežiaduce účinky sú zvyčajne reverzibilné po úprave dávky alebo po ukončení liečby, avšak niektoré môžu pretrvávať aj po ukončení liečby. Nasledujúce symptómy patria k najčastejšie hláseným nežiaducim účinkom izotretinoínu: suchosť slizníc, napr. pier (cheilitída), suchosť nosovej sliznice (epistaxa), suchosť očí (konjunktivitída), suchosť kože.

Incidencia nežiaducich reakcií vypočítaná zo zozbieraných údajov z klinických štúdií zahŕňajúcich 824 pacientov a z údajov po uvedení lieku na trh je uvedená v tabuľke nižšie. Nežiaduce reakcie

uvedené nižšie sú vymenované podľa tried orgánových systémov MedDRA a kategórií frekvencie. Kategórie frekvencie sú definované nasledovne: 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 nie je možné odhadnúť).

Tabuľka 1 Zoznam nežiaducich reakcií u pacientov liečených izotretinoínom

Infekcie	
<i>veľmi zriedkavé</i>	grampozitívne (mukokutánne) bakteriálne infekcie
Poruchy krvi a lymfatického systému	
<i>veľmi časté</i>	anémia, zvýšená sedimentácia červených krviniek, trombocytopenia, trombocytóza
<i>časté</i>	neutropénia
<i>veľmi zriedkavé</i>	lymfadenopatia
Poruchy imunitného systému	
<i>zriedkavé</i>	alergické kožné reakcie, anafylaktické reakcie, precitlivosť
Poruchy metabolizmu a výživy	
<i>veľmi zriedkavé</i>	diabetes mellitus, hyperurikémia
Psychické poruchy	
<i>zriedkavé</i>	depresia, zhoršenie depresie, agresívne sklony, úzkosť, zmeny nálady
<i>veľmi zriedkavé</i>	samovražedné myšlienky, pokus o samovraždu, samovražda, abnormálne správanie, psychotická porucha
Poruchy nervového systému	
<i>časté</i>	bolesť hlavy
<i>veľmi zriedkavé</i>	benígna intrakraniálna hypertenzia, kŕče, ospalosť, závrat
Poruchy oka	
<i>veľmi časté</i>	blefaritída, konjunktivitída, suchosť očí, podráždenie očí
<i>veľmi zriedkavé</i>	rozmazané videnie, katarakta, farbosleposť (deficiencia farebného videnia), intolerancia kontaktných šošoviek, zákal rohovky, zhoršenie nočného videnia, keratitída, papiloedém (znak benígnej intrakraniálnej hypertenzie), fotofóbia, poruchy videnia
Poruchy ucha a labyrintu	
<i>veľmi zriedkavé</i>	poškodenie sluchu
Poruchy ciev	
<i>veľmi zriedkavé</i>	vaskulitída (napríklad Wegenerova granulomatóza, alergická vaskulitída)
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	
<i>časté</i>	epistaxa, suchosť v nose, nazofaryngitída
<i>veľmi zriedkavé</i>	bronchospazmus (najmä u pacientov s astmou), chrápanie
Poruchy gastrointestinálneho traktu	
<i>veľmi zriedkavé</i>	kolitída, ileitída, suchosť v hrdle, gastrointestinálne krvácanie, hemoragická hnačka a zápalové ochorenie čriev, nauzea, pankreatitída (pozri časť 4.4)
<i>neznáme</i>	análna fisúra
Poruchy pečene a žľazových ciest	
<i>veľmi časté</i>	zvýšené hladiny transamináz (pozri časť 4.4)
<i>veľmi zriedkavé</i>	hepatitída

Poruchy kože a podkožného tkaniva	
<i>veľmi časté</i>	cheilitída, dermatitída, suchosť kože, lokalizovaná exfoliácia, pruritus, erytematózna vyrážka, krehkosť kože (riziko poranenia pri trení kože)
<i>zriedkavé</i>	alopécia
<i>veľmi zriedkavé</i>	<i>acne fulminans</i> , zhoršenie akné, erytém (tvárový), exantém, poruchy vlasov, hirsutizmus, dystrofia nechťov, paronychia, fotosenzitívna reakcia, pyogénny granulóm, hyperpigmentácia kože, zvýšené potenie
<i>neznáme</i>	multiformný erytém (ME), Stevensov-Johnsonov syndróm (SJS), toxická epidermálna nekrolýza (TEN), akútna generalizovaná exantematózna pustulóza (AGEP)
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	
<i>veľmi časté</i>	artralgia, myalgia, bolesť chrbta (zvlášť u dospievajúcich)
<i>veľmi zriedkavé</i>	artritída, kalcinóza (kalcifikácia väzov a šliach), predčasné uzavretie epifýz, exostóza (hyperostóza), znížená kostná hustota, tendinitída
<i>neznáme</i>	rabdomyolýza, sakrolitída
Poruchy obličiek a močových ciest	
<i>veľmi zriedkavé</i>	glomerulonefritída
<i>neznáme</i>	uretritída
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	
<i>neznáme</i>	sexuálna dysfunkcia vrátane erektilnej dysfunkcie a znížené libido, gynekomastia, vulvovaginálna suchosť
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	
<i>veľmi zriedkavé</i>	granulácia tkaniva (zvýšená tvorba), malátnosť
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	
<i>veľmi časté</i>	zvýšená hladina triglyceridov v krvi, znížená hladina lipoproteínov s vysokou hustotou
<i>časté</i>	zvýšené hladiny cholesterolu a glukózy v krvi, hematúria, proteinúria
<i>veľmi zriedkavé</i>	zvýšená hladina kreatínfosfokinázy v krvi

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 akútna toxicita izotretinoínu je nízka, pri náhodnom predávkovaní by sa mohli vyskytnúť príznaky hypervitaminózy A. K prejavom akútnej toxicity vitamínu A patria silné bolesti hlavy, nauzea alebo vracanie, ospalosť, podráždenie a pruritus. Prejavy a príznaky náhodného alebo úmyselného predávkovania izotretinoínom budú pravdepodobne podobné. Očakáva sa, že tieto symptómy sú reverzibilné a ustúpia bez liečby.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

Mechanizmus účinku

Izotretinoín je stereoizomérom kyseliny all-trans retínovej (tretinoín). Presný mechanizmus účinku izotretinoínu ešte nie je úplne objasnený, avšak je dokázané, že zlepšenie pozorované v klinickom obraze závažného akné je spájané so supresiou aktivity mazových žliaz a s histologicky dokázaným zmenšením veľkosti mazových žliaz. Navyše bol dokázaný protizápalový účinok izotretinoínu na kožu.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Hyperkornifikácia epitelálnej výstelky vlasovo-mazovej jednotky vedie k uvoľňovaniu korneocytov do vývodu a k jeho upchatiu keratínom a nadbytočným mazom. Potom nasleduje vytvorenie komedónu a nakoniec zápalových lézií. Izotretinoín inhibuje proliferáciu mazových buniek a zdá sa, že pri akné „napraví“ program diferenciácie. Kožný maz je hlavným substrátom pre rast *Propionibacterium acnes* takže znížená tvorba mazu inhibuje bakteriálnu kolonizáciu vývodu.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Absorpcia izotretinoínu z gastrointestinálneho traktu je variabilná a lineárna k dávke pri terapeutickom rozmedzí. Absolútna biologická dostupnosť izotretinoínu nebola stanovená, pretože táto zlúčenina nie je dostupná vo forme intravenózneho prípravku pre humánne použitie, ale extrapolácia zo štúdií uskutočnených na psoch naznačuje veľmi nízku a variabilnú systémovú biologickú dostupnosť. Keď sa izotretinoín užíva s jedlom, biologická dostupnosť je dvojnásobná v porovnaní s jeho užívaním nalačno.

Distribúcia

Izotretinoín sa vo veľkej miere viaže na plazmatické bielkoviny, najmä na albumín (99,9 %). Distribučný objem izotretinoínu u človeka sa nestanovil, pretože izotretinoín nie je dostupný vo forme intravenózneho prípravku pre humánne použitie. Dostupných je iba málo informácií o distribúcii izotretinoínu do tkaniva u ľudí. Koncentrácie izotretinoínu v pokožke sú len polovičné v porovnaní s jeho koncentraciami v sére. Plazmatické koncentrácie izotretinoínu sú približne 1,7-krát vyššie ako koncentrácie v celej krvi v dôsledku slabej penetrácie izotretinoínu do červených krviniek.

Biotransformácia

Po perorálnom podaní izotretinoínu boli v plazme identifikované tri hlavné metabolity: 4-oxoizotretinoín, tretinoín (kyselina all-trans retínová) a 4-oxotretinoín. Tieto metabolity preukázali biologickú aktivitu v niekoľkých *in vitro* testoch. V klinickej štúdii preukázal 4-oxoizotretinoín významný podiel v aktivite izotretinoínu (redukcia tvorby kožného mazu napriek žiadnemu vplyvu na plazmatické hladiny izotretinoínu a tretinoínu). K ďalším menej významným metabolitom patria glukuronidové konjugáty. Hlavným metabolitom je 4-oxoizotretinoín, ktorý má v rovnovážnom stave plazmatické koncentrácie 2,5-krát vyššie ako materská zlúčenina.

Izotretinoín a tretinoín (kyselina all-trans retínová) sú reverzibilne metabolizované (navzájom premenené), a preto je metabolizmus tretinoínu prepojený s metabolizmom izotretinoínu. Odhaduje sa, že 20 – 30 % dávky izotretinoínu sa metabolizuje izomerizáciou.

Enterohepatálna cirkulácia môže hrať významnú úlohu vo farmakokinetike izotretinoínu u človeka. Štúdie metabolizmu *in vitro* preukázali, že niektoré CYP enzýmy sú zapojené do metabolizmu

izotretinoínu na 4-oxoizotretinoín a tretinoín. Zdá sa, že ani jedna izoforma nemá prevládajúcu funkciu. Izotretinoín a jeho metabolity neovplyvňujú významne aktivitu CYP.

Eliminácia

Po perorálnom podaní rádiologicky označeného izotretinoínu sa približne rovnaké frakcie dávky získali v moči a stolici. Po perorálnom podaní izotretinoínu terminálny polčas eliminácie nezmeneného lieku u pacientov s akné má priemernú hodnotu 19 hodín. Terminálny polčas 4-oxoizotretinoínu je dlhší, s priemernou hodnotou 29 hodín.

Izotretinoín je fyziologický retinoid a koncentrácie endogénneho retinoidu sa dosiahnu približne do dvoch týždňov po ukončení izotretinoínovej liečby.

Farmakokinetika u osobitných skupín pacientov

Keďže izotretinoín je kontraindikovaný u pacientov s poruchou funkcie pečene, u tejto skupiny pacientov sú dostupné len obmedzené údaje o kinetike izotretinoínu. Zlyhanie obličiek významne neznižuje plazmatický klírens izotretinoínu alebo 4-oxoizotretinoínu.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Akútna toxicita

Akútna perorálna toxicita izotretinoínu sa stanovila u rôznych živočíšnych druhov. LD₅₀ je približne 2 000 mg/kg u králikov, približne 3 000 mg/kg u myši a vyše 4 000 mg/kg u potkanov.

Chronická toxicita

Dlhodobá štúdia na potkanoch, trvajúca vyše dva roky (dávkovanie izotretinoínu 2,8 a 32 mg/kg/deň), preukázala čiastočnú stratu ochlpenia a zvýšené hladiny plazmatických triglyceridov v skupinách s vyšším dávkovaním. Spektrum vedľajších účinkov izotretinoínu na hlodavce sa veľmi podobá vedľajším účinkom vitamínu A, nezahŕňa však masívnu kalcifikáciu tkanív a orgánov pozorovaných pri účinku vitamínu A na potkany. Zmeny pečenevých buniek pozorované pri vitamíne A sa nevyskytli pri podávaní izotretinoínu.

Všetky pozorované vedľajšie účinky syndrómu hypervitaminózy A boli spontánne reverzibilné po ukončení liečby izotretinoínom. Dokonca aj experimentálne zvieratá v celkovo zlom stave sa do 1 – 2 týždňov vo veľkej miere zotavili.

Teratogenita

Rovnako ako ostatné deriváty vitamínu A, aj izotretinoín preukázal na zvieracích experimentoch, že je teratogénny a embryotoxický.

Kvôli teratogénnemu potenciálu izotretinoínu existujú terapeutické následky pri jeho podaní ženám vo fertilnom veku (pozri časti 4.3, 4.4 a 4.6).

Mutagenita

Izotretinoín nepreukázal mutagenitu alebo karcinogenitu v *in vitro* a *in vivo* štúdiách na zvieratách.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Obsah kapsuly

rafinovaný sójový olej

all- rac- α -tokoferol (E 307)
edetan disodný (vo forme dihydrátu)
butylhydroxyanizol (E 320)
čiastočne hydrogenovaný sójový olej
hydrogenovaný rastlinný olej
žltý včelí vosk

Obal kapsuly

želatína
glycerol (98 % až 101 %) (E 422)
sorbitol, nekryštalizujúci roztok (E 420)
čistená voda
oxid titaničitý (E 171)
lak indigokarmínu (E 132) (len BELORETIN 20 mg mäkké kapsuly)
čierny oxid železitý (E 172) (len BELORETIN 10 mg mäkké kapsuly)
košenilová červená A (E 124)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávať pri teplote neprevyšujúcej 30 °C. Uchovávať v pôvodnom obale.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

30 kapsúl (2 x 15) v PVC/PVDC/ALU blistrových stripoch.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Žiadne zvláštne požiadavky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

BELUPO, s.r.o.
Čukrová 14
811 08 Bratislava
Slovenská republika

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

BELORETIN 10 mg: 46/0390/18-S
BELORETIN 20 mg: 46/0391/18-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 7. decembra 2018

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

07/2026