SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Isotretinoin Actavis 10 mg
Isotretinoin Actavis 20 mg
mäkké kapsuly

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Isotretinoin Actavis 10 mg:
Každá kapsula obsahuje 10 mg izotretinoínu.

Isotretinoin Actavis 20 mg:
Každá kapsula obsahuje 20 mg izotretinoínu.

Pomocné látky so známym účinkom

Isotretinoin Actavis 10 mg:
Každá kapsula obsahuje 132,8 mg rafinovaného sójového oleja; 7,7 mg čiastočne hydrogenovaného sójového oleja; 0,0026 mg červene košenilovej A (E 124) a 5,31 mg sorbitolu.

Isotretinoin Actavis 20 mg:
Každá kapsula obsahuje 265,6 mg rafinovaného sójového oleja; 15,4 mg čiastočne hydrogenovaného sójového oleja; 0,336 mg červene košenilovej A (E 124) a 16,99 mg sorbitolu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Mäkká kapsula.

Isotretinoin Actavis 10 mg:
Svetlofialové, oválne mäkké želatínové kapsuly obsahujúce žltooranžovú, nepriehľadnú, viskóznu tekutinu; veľkosť kapsuly je 10 mm x 7 mm.

Isotretinoin Actavis 20 mg:
Gaštanovohnedé, oválne mäkké želatínové kapsuly obsahujúce žltooranžovú, nepriehľadnú, viskóznu tekutinu; veľkosť kapsuly je 13 mm x 8 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Závažné formy akné (ako nodulárne akné alebo *acne conglobata* alebo akné s rizikom tvorby trvalých jaziev) rezistentné voči primeranej štandardnej systémovej antibakteriálnej 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 závažného akné, a ktorí úplne porozumeli rizikám liečby izotretinoínom a potrebe sledovania pacientov.

Dospelí vrátane dospievajúcich a starších osôb

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

Miera dlhodobej remisie a relapsu ochorenia sa viac vzťahuje na celkovú dávku ako na trvanie liečby alebo dennú dávku. Preukázalo sa, že pri dávkach vyšších ako kumulatívna liečebná dávka 120 – 150 mg/kg sa už nedá očakávať ďalší podstatný prínos liečby. Trvanie liečby bude závisieť od individuálnej dennej dávky. Na dosiahnutie remisie zvyčajne postačuje liečebný cyklus trvajúci 16 – 24 týždňov.

U väčšiny pacientov sa úplné vymiznutie akné dosiahne jedným liečebným cyklom. V prípade definitívneho relapsu možno zvážiť ďalší liečebný cyklus izotretinoínom s použitím rovnakej dennej dávky a kumulatívnej liečebnej dávky. Zlepšenie akné môže pokračovať ešte aj 8 týždňov po ukončení liečby, preto sa má ďalší liečebný cyklus zvážiť až po uplynutí tohto obdobia.

Porucha funkcie obličiek

U pacientov zo závažnou renálnou insuficiencou sa má liečba začať nižšou dávkou (napr. 10 mg/deň). Dávka sa má neskôr zvýšiť až na 1 mg/kg/deň alebo až maximálnu dávku tolerovanú pacientom (pozri časť 4.4).

Pediatrická populácia

Izotretinoín sa nemá používať na liečbu akné u detí v predpubertálnom veku a neodporúča sa u detí mladších ako 12 rokov z dôvodu nedostatku údajov o účinnosti a bezpečnosti.

Pacienti s intoleranciou

U pacientov, u ktorých sa prejaví závažná intolerancia odporúčanej dávky, môže liečba pokračovať nižšou dávku, v dôsledku čoho sa predĺži trvanie liečby a zvýši sa riziko relapsu. Na dosiahnutie maximálneho možného účinku u týchto pacientov má liečba spravidla pokračovať najvyššou tolerovanou dávkou.

Spôsob podávania

Kapsuly sa majú užívať s jedlom, jedenkrát alebo dvakrát denne.

4.3 Kontraindikácie

Izotretinoín je 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 tehotenstva (pozri časť 4.4).

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

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

Izotretinoín je tiež kontraindikovaný u pacientov:
- s hepatálnou insuficienciou,
- s nadmerne zvýšenými hladinami lipidov v krvi,
- s hypervitaminózou A,
- súbežne liečených tetracyklínmi (pozri časť 4.5).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Teratogénne účinky
Isotretinoin Actavis je silný teratogén pre ľudí spôsobujúci vysoký výskyt závažných a život ohrozujúcich vrodených porúch.
Izotretinoín je prísne kontraindikovaný u:
- tehotných žien,
- žien vo fertilnom veku, pokiaľ nespĺňajú všetky podmienky Programu na prevenciu tehotenstva.

Program na prevenciu tehotenstva

Tento liek je TERATOGÉNNY.

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

- Pacientka má závažnú formu akné (ako nodulárne akné alebo *acne conglobata* alebo akné s rizikom tvorby trvalých jaziev) rezistentnú voči primeranej štandardnej systémovej antibakteriálnej 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 lekárskych kontrol v stanovených mesačných intervaloch.
- Pacientka chápe a akceptuje nutnosť používania účinnej antikoncepcie bez prerušenia 1 mesiac pred začiatkom liečby, počas celej 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 antikoncepčnej metódy sa majú zhodnotiť individuálne okolnosti v každom jednotlivom prípade prediskutovaním s pacientkou, aby sa zaručilo nasadenie a dodržiavanie vybranej antikoncepčnej metódy.
- Dokonca aj keď má pacientka amenoreu, musí dodržiavať všetky pokyny 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 tehotenstva, ako je uvedené vyššie vrátane potvrdenia, že rozumie daným skutočnostiam.
- Pacientka akceptovala vyššie uvedené podmienky.
- Pacientka rozumie, že musí dôsledne a správne používať jednu vysoko účinnú metódu antikoncepcie (t. j. nezávislú od používateľky) alebo dve doplňujúce sa metódy antikoncepcie

závislé do používateľky najmenej 1 mesiac pred začiatkom liečby, pokračovať v používaní účinnej antikoncepcie počas liečebného obdobia a aspoň 1 mesiac po ukončení liečby.
- Pred liečbou, počas liečby a 1 mesiac po ukončení liečby boli výsledky tehotenských testov negatívne. Dátumy a výsledky testov sa musia zaznamenať.

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

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

Antikoncepcia

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

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

Pri výbere 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 lekárskym dohľadom sa odporúča vykonať testy na graviditu s minimálnou citlivosťou 25 mIU/ml nasledovne.

- Pred začatím liečby:

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

- Ukončenie liečby:

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

Obmedzenia týkajúce sa predpisovania a výdaja lieku

Predpísanie Isotretinoinu Actavis 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 Isotretinoinu Actavis 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 Isotretinoin Actavis nie je dostatočne významná na to, aby bola spájaná s teratogénnymi účinkami Isotretinoinu Actavis. Pacienti mužského pohlavia sa majú upozorniť, že tento liek nesmú dávať nikomu inému, najmä nie ženám.

Ďalšie opatrenia

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

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

Vzdelávací materiál

Na pomoc lekárom, lekárnikom a pacientom, aby sa zabránilo expozícii plodu izotretionínu, držiteľ rozhodnutia o registrácii zabezpečí vzdelávací materiál s upozorneniami na teratogenitu izotretionínu, 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, kompletné informácie určené pre pacientov o teratogénnom riziku a prísnych opatreniach na prevenciu gravidity, ktoré sú uvedené v Programe na prevenciu tehotenstva.

Psychické poruchy

U pacientov liečených izotretinoínom boli hlásené depresia, zhoršenie depresie, úzkosť, agresívne sklony, zmeny nálad, psychotické symptómy a veľmi zriedkavo samovražedné myšlienky, pokusy o samovraždu a samovražda (pozri časť 4.8). Osobitnú starostlivosť je potrebné venovať pacientom s depresiou v anamnéze 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

Na začiatku liečby sa môže občas objaviť akútne zhoršenie akné, 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. Ak je to potrebné, má sa použiť prípravok na ochranu pred slnečným žiarením s vysokým ochranným faktorom – minimálne 15.

Pacienti liečení izotretinoínom sa 5 – 6 mesiacov po ukončení liečby majú vyhýbať agresívnej chemickej dermabrázii a ošetreniu kože laserom pre riziko tvorby hypertrofických jaziev na netypických miestach a pre riziko vzniku pozápalovej hyper- alebo hypopigmentácie v liečených oblastiach kože, ktoré je zriedkavejšie. Depilácii voskom sa majú pacienti liečení izotretinoínom vyhýbať minimálne 6 mesiacov po ukončení liečby pre riziko olupovania kože.

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

Pacientov treba poučiť, aby už od začiatku liečby používali hydratačnú masť alebo hydratačný krém na kožu a balzam na pery, pretože izotretinoín spôsobuje suchosť pokožky a pier.

V súvislost s liečbou Isotretinoinom Actavis boli hlásené závažné kožné reakcie (napr. multiformný erytém [EM], 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, izotretinoín 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 izotretinoínu, tento pacient sa už nikdy nesmie liečiť izotretinoínom.

Alergické reakcie

Anafylaktické reakcie, v niektorých prípadoch po predchádzajúcej topickej expozícii retinoidom, boli hlásené zriedkavo. Alergické kožné reakcie sú hlásené zriedkavo. 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, zákaly rohovky, zhoršené nočné videnie a keratitída zvyčajne ustúpia po ukončení liečby. Boli hlásené prípady suchosti očí, ktoré neodzneli po ukončení liečby. Suchosť očí možno zmierniť používaním očnej masti so zvlhčujúcim účinkom alebo umelých sĺz. Môže sa objaviť neznášanlivosť kontaktných šošoviek, preto bude možno nutné, aby pacient počas liečby nosil okuliare.

Boli hlásené aj prípady zhoršeného nočného videnia; nástup zhoršenia bol u niektorých pacientov náhly (pozri časť 4.7). Pacienti, ktorí majú problém so zrakom, sa majú poradiť s oftalmológom. Možno bude potrebné ukončiť liečbu izotretinoínom.

Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva

U pacientov liečených izotretinoínom – zvlášť u tých, ktorí sú intenzívne fyzicky aktívni – boli hlásené: myalgia, artralgia a zvýšené hodnoty sérovej kreatínfosfokinázy (pozri časť 4.8). V niektorých prípadoch to môže progredovať do potenciálne život ohrozujúcej rabdomyolýzy.

Po niekoľkých rokoch podávania lieku vo veľmi vysokých dávkach pri liečbe porúch keratinizácie sa pozorovali zmeny kostí vrátane predčasného uzavretia epifýzy, hyperostózy a kalcifikácie šliach a väzov. Dávkovanie, dĺžka liečby a celková kumulatívna dávka u týchto pacientov väčšinou ďaleko presahovali odporučené hodnoty pre 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 Isotretinoinu Actavis a náležitej liečbe.

Benígna intrakraniálna hypertenzia

Boli hlásené prípady benígnej intrakraniálnej hypertenzie, z ktorých niektoré zahŕňali súbežné užívanie tetracyklínov (pozri časti 4.3 a 4.5). K znakom a príznakom benígnej intrakraniálnej hypertenzie patria bolesť hlavy, nauzea, vracanie, zrakové poruchy a papiloedém. 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, 1 mesiac po začiatku liečby a potom 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 rozmedzí a hodnoty sa počas liečby vrátili na východiskovú hladinu. Avšak v prípade pretrvávajúcich klinicky významných zvýšení hladín transamináz sa má zvážiť zníženie dávky alebo ukončenie liečby.

Renálna insuficiencia

Renálna insuficiencia a renálne zlyhávanie 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, 1 mesiac po začiatku liečby a potom v trojmesačných intervaloch, pokiaľ nie je klinicky indikované častejšie monitorovanie. Zvýšené hodnoty sérových lipidov sa zvyčajne vrátia na normálne hodnoty po znížení dávky alebo po ukončení liečby a môžu byť tiež reakciou na diétne opatrenia.

Izotretinoín sa spája so zvýšením hladín plazmatických triacylglycerolov. Liečba izotretinoínom sa má ukončiť, ak sa hypertriacylglycerolémia 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, ktorí nemali črevné poruchy v anamnéze. Pacienti, u ktorých sa vyskytne závažná (hemoragická) hnačka, musia okamžite ukončiť liečbu izotretinoínom.

Vysoko rizikoví pacienti

U pacientov trpiacich diabetom, obezitou, alkoholizmom alebo poruchou lipidového metabolizmu, ktorí sa liečia 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

Sodík

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

Sorbitol

Musí sa vziať do úvahy aditívny účinok súbežne podávaných liekov obsahujúcich sorbitol (alebo fruktózu) 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.

Sójový olej

Tento liek obsahuje sójový olej a nesmie sa používať v prípade alergie na arašidy alebo sóju (pozri časť 4.3).

Červeň košenilová A

Farbivo červeň košenilová A (E 124) môže vyvolať alergické reakcie.

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 izotretinoín nesmie užívať súbežne s tetracyklínmi (pozri časť 4.3 a časť 4.4).

Izotretinoín sa nemá súbežne podávať s topickými keratolytickými alebo exfoliatívnymi prípravkami proti akné, pretože sa tým 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 počas liečby a jeden mesiac po liečbe používať účinnú antikoncepciu. Ak sa počas liečby izotretinoínom alebo mesiac po liečbe gravidita vyskytne aj napriek uvedeným opatreniam, vzniká veľké riziko veľmi závažného poškodenia plodu.

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

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

Dojčenie

Izotretinoín je vysoko lipofilný, preto s veľkou pravdepodobnosťou prechádza do materského mlieka. Vzhľadom na potenciálne nežiaduce účinky u dieťaťa po expozícii liečivu v materskom mlieku je izotretinoín kontraindikovaný v období dojčenia (pozri časť 4.3).

Fertilita

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

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Izotretinoín by potenciálne mohol mať 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 časti 4.4 a 4.8). U niektorých pacientov sa toto zhoršenie objavilo náhle, preto je potrebné pacientov o tomto možnom probléme informovať a upozorniť ich, aby boli opatrní pri vedení vozidiel alebo obsluhe strojov.

Ospalosť, závrat a poruchy videnia boli hlásené veľmi zriedkavo. Pacientov treba upozorniť, že ak sa u nich tieto účinky vyskytnú, nemajú viesť vozidlá, obsluhovať stroje ani sa zúčastňovať žiadnych iných aktivít, pri ktorých by tieto symptómy mohli spôsobiť riziko pre nich samotných alebo pre ostatných.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

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

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

V nižšie uvedenej tabuľke je výskyt nežiaducich účinkov vypočítaný z údajov všetkých klinických štúdií zahŕňajúcich 824 pacientov a z údajov po uvedení lieku na trh.
Nežiaduce reakcie uvedené nižšie sú zoradené podľa triedy orgánových systémov a frekvencie podľa MedDRA. Kategórie frekvencií sú definované ako: veľmi časté (≥ 1/10), časté (≥ 1/100 až < 1/10), menej časté (≥ 1/1 000 až < 1/100), zriedkavé (≥ 1/10 000 až < 1/1 000), veľmi zriedkavé (< 1/10 000), neznáme (z dostupných údajov). V rámci jednotlivých skupín frekvencií a tried orgánových systémov sú nežiaduce reakcie usporiadané podľa klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 1 Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií u pacientov liečených izotretinoínom

Trieda orgánových systémov	Veľmi časté	Časté	Zriedkavé	Veľmi zriedkavé	Neznáme
Infekcie a nákazy				grampozitívne (mukokutánne) bakteriálne infekcie	
Poruchy krvi a lymfatického systému	trombocytopénia, anémia, trombocytóza, zvýšená sedimentácia erytrocytov	neutropénia		lymfadenopatia	
Poruchy imunitného systému			anafylaktické reakcie, hypersenzitivita, alergická kožná reakcia		

Trieda orgánových systémov	Veľmi časté	Časté	Zriedkavé	Veľmi zriedkavé	Neznáme
Poruchy metabolizmu a výživy				diabetes mellitus, hyperurikémia	
Psychické poruchy			depresia, zhoršenie depresie, agresívne sklony, úzkosť, zmeny nálad	samovražda, pokus o samovraždu, myšlienky na samovraždu, psychotická porucha, abnormálne správanie	
Poruchy nervového systému		bolesť hlavy		benígna intrakraniálna hypertenzia, kŕče, ospanlivosť, závraty	
Poruchy oka	blefaritída, konjunktivitída, suchosť oči, podráždenie očí			papiloedém (prejav benígnej intrakraniálnej hypertenzie), katarakta, farbosleposť (deficiencia farebného videnia), intolerancia kontaktných šošoviek, zákal rohovky, zhoršenie nočného videnia, keratitída, fotofóbia, poruchy videnia, rozmazané videnie	
Poruchy ucha a labyrintu				porucha sluchu	
Poruchy ciev				vaskulitída (napríklad Wegenerova granulomatóza, alergická vaskulitída)	
Poruchy dýchacej sústavy,		nazofaryngitída, epistaxa, suchosť v nose		bronchospazmus (najmä u pacientov	

Trieda orgánových systémov	Veľmi časté	Časté	Zriedkavé	Veľmi zriedkavé	Neznáme
hrudníka a mediastína				s astmou), zachrípnutosť	
Poruchy gastrointesti-nálneho traktu				zápalové ochorenie čreva, kolitída, ileitída, pankreatitída, gastrointesti-nálne krvá-canie, hemoragická hnačka, nauzea, suchosť v hrd-le (pozri časť 4.4)	análna fisúra
Poruchy pečene a žlčových ciest	zvýšené hladi-ny transami-náz (pozri časť 4.4)			hepatitída	
Poruchy kože a podkožného tkaniva	pruritus, erytematózna vyrážka, dermatitída, cheilitída, suchosť kože, lokalizovaná exfoliácia, krehkosť kože (riziko poranenia pri trení kože)		alopécia	acne fulmi-nans, zhoršenie (vzplanutie) akné, erytém (tvárový), exantém, poruchy vla-sov, hirzutizmus, dystrofia nechtov, paronychia, fotosenzitívna reakcia, pyogénny gra-nulóm, hyperpigmen-tácia kože, zvýšené pote-nie	multiformný erytém, Stevensov-Johnsonov syndróm, toxická epidermálna nekrolýza, akútna generalizova-ná exantema-tózna pustu-lóza (AGEP)
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	artralgia, myalgia, bolesť chrbta (zvlášť u detí a dospievajú-cich pacien-tov)			artritída, kalcinóza (kal-cifikácia vä-zov a šliach), predčasné uza-vretie epifýz, exostóza, (hyperostóza), znížená husto-	rabdomyolýza, sakrolitída

Trieda orgánových systémov	Veľmi časté	Časté	Zriedkavé	Veľmi zriedkavé	Neznáme
				ta kostí, tendinitída	
Poruchy obličiek a močových ciest				glomerulonefritída	uretritída
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov					sexuálne dysfunkcie 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	zvýšená hladina triacylglycerolov v krvi, znížená hladina lipoproteínov s vysokou hustotou	zvýšená hladina cholesterolu v krvi, zvýšená hladina glukózy v krvi, hematúria, proteinúria		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: silná bolesť hlavy, nauzea alebo vracanie, ospanlivosť, podráždenie a pruritus. Prejavy a symptómy náhodného alebo úmyselného predávkovania izotretinoínom budú pravdepodobne podobné. Očakáva sa, že tieto symptómy budú reverzibilné a ustúpia bez liečby.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: retinoid na liečbu akné, ATC kód: D10BA01.

Mechanizmus účinku

Izotretinoín je stereoizomérom kyseliny all-*trans*-retinovej (tretinoín).
Presný mechanizmus účinku izotretinoínu ešte nie je úplne objasnený, avšak je dokázané, že zlepšenie pozorované v klinickom obraze závažného akné je spojené 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 epiteliálnej výstelky vlasovo-mazovej jednotky vedie k uvoľňovaniu korneocytov do vývodu a k jeho upchatiu keratínom a nadbytočným mazom. Potom nasleduje vytvorenie komedonu 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 vo vzťahu k dávke lineárna v rámci terapeutického rozmedzia. Absolútna biologická dostupnosť izotretinoínu sa nestanovila, 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 koncentráciami 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*-retinová) a 4-oxotretinoín. Tieto metabolity preukázali biologickú aktivitu v niekoľkých testoch *in vitro*. V klinickej štúdii preukázal 4-oxoizotretinoín signifikantný podiel v aktivite izotretinoínu (zníženie exkrécie 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*-retinová) sa metabolizujú reverzibilne (navzájom sa premieňajú), 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 ľudí. Štúdie metabolizmu *in vitro* preukázali, že niektoré enzýmy CYP 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 zistili v moči a stolici. Po perorálnom podaní izotretinoínu je terminálny eliminačný polčas nezmeneného liečiva u pacientov s akné v priemere 19 hodín. Terminálny eliminačný polčas 4-oxoizotretinoínu je dlhší, v priemere 29 hodín.

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

Porucha funkcie pečene

Izotretinoín je kontraindikovaný u pacientov s poruchou funkciou pečene, preto sú u tejto skupiny pacientov dostupné len obmedzené údaje o kinetike izotretinoínu.

Porucha funkcie obličiek

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

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Akútna toxicita

Akútna perorálna toxicita izotretinoínu sa stanovila u rôznych živočíšnych druhov. LD_{50} je približne 2 000 mg/kg u králikov, približne 3 000 mg/kg u myší a vyše 4 000 mg/kg u potkanov.

Chronická toxicita

Dlhodobá štúdia na potkanoch trvajúca dva roky (dávkovanie izotretinoínu 2,8 a 32 mg/kg/deň) preukázala čiastočnú stratu ochlpenia a zvýšené hladiny plazmatických triacylglycerolov 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 pozorovanú pri účinku vitamínu A na potkany. Zmeny pečeňových buniek pozorované pri vitamíne A sa pri izotretinoíne neobjavili.

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

Teratogenita

Tak ako pri iných derivátov vitamínu A, aj v prípade izotretinoínu sa na zvieracích experimentoch preukázala teratogenita a embryotoxicita.

Vzhľadom na teratogénny potenciál izotretinoínu existujú terapeutické dôsledky pri jeho použití u žien vo fertilnom veku (pozri časti 4.3, 4.4 a 4.6).

Mutagenita

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

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

rafinovaný sójový olej
all-*rac*-α-tokoferol
edetan disodný
butylhydroxyanizol
čiastočne hydrogenovaný sójový olej
hydrogenovaný rastlinný olej
žltý vosk

Obal kapsuly

10 mg kapsuly:
želatína
glycerol 98 % – 101 %
tekutý sorbitol
čistená voda
oxid titaničitý (E 171)
červeň košenilová A (E 124)
čierny oxid železitý (E 172)

20 mg kapsuly:
želatína
glycerol 98 % – 101 %
tekutý sorbitol
čistená voda
oxid titaničitý (E 171)
lak indigokarmínu (E 132)
červeň košenilová A (E 124)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Blistre uchovávajte vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Blistre s PVC/PVDC-ALU fóliou.

Veľkosti balenia: 10, 20, 30, 60, 90, 100 kapsúl.
Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Žiadne zvláštne požiadavky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Holandsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

Isotretinoin Actavis 10 mg: 46/0418/13-S
Isotretinoin Actavis 20 mg: 46/0419/13-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 23. október 2013
Dátum posledného predĺženia registrácie: 20. jún 2018

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

08/2026