

sp.zn. sukls255696/2021 a sukls255728/2021

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Isotretinoin Belupo 10 mg měkké tobolky
Isotretinoin Belupo 20 mg měkké tobolky

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Isotretinoin Belupo 10 mg: Jedna měkká tobolka obsahuje 10 mg isotretinoinu.
Isotretinoin Belupo 20 mg: Jedna měkká tobolka obsahuje 20 mg isotretinoinu.

Pomocné látky se známým účinkem:

Isotretinoin Belupo 10 mg: Jedna měkká tobolka obsahuje 132,80 mg čištěného sójového oleje, 7,70 mg částečně hydrogenovaného sójového oleje, 7,58 mg nekrystalizujícího sorbitolu 70 % a 0,0026 mg Ponceau 4R.

Isotretinoin Belupo 20 mg: Jedna měkká tobolka obsahuje 265,600 mg čištěného sójového oleje, 15,40 mg částečně hydrogenovaného sójového oleje, 24,26 mg nekrystalizujícího sorbitolu 70 % a 0,34 mg Ponceau 4R.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Měkká tobolka

Isotretinoin Belupo 10 mg jsou světle fialové, oválné, měkké želatinové tobolky obsahující žlutooranžovou neprůhlednou viskózní tekutinu.

Isotretinoin Belupo 20 mg jsou kaštanově zbarvené, oválné, měkké želatinové tobolky obsahující žlutooranžovou neprůhlednou viskózní tekutinu.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Těžké formy akné (jako acne nodularis nebo acne conglobata či akné s nebezpečím vytvoření trvalých jizev), které jsou rezistentní vůči adekvátním standardním léčebným postupům systémovými antibiotiky a vůči lokální léčbě.

4.2 Dávkování a způsob podání

Isotretinoin má být předepsán a užíván pouze pod dohledem odborného lékaře se zkušenostmi s podáváním systémových retinoidů při léčbě těžkých forem akné, který je plně obeznámen s riziky spojenými s léčbou isotretinoinem a s požadavky na zajištění nutných kontrol během léčby.

Tobolky se užívají jednou nebo dvakrát denně při jídle.

Dospělí pacienti včetně dospívajících a starších pacientů:

Léčba isotretinoinem má začínat denní dávkou 0,5 mg/kg. Terapeutická odpověď na isotretinoin a některé nežádoucí účinky jsou závislé na dávce a u jednotlivých pacientů jsou různé. Proto je během léčby nutné dávku individuálně upravit. Pro většinu pacientů je tato dávka v rozmezí 0,5-1,0 mg/kg denně.

Dlouhodobé zmírnění projevů a možnost recidivy souvisí více s podanou celkovou dávkou než s délkou léčby nebo denní dávkou. Bylo prokázáno, že při podání kumulativní léčebné dávky 120-150 mg/kg nelze očekávat žádné další významné zlepšení. Délka léčby závisí na individuální denní dávce. Ke zlepšení projevů obvykle postačuje doba léčby 16-24 týdnů.

U většiny pacientů se podaří dosáhnout úplného ústupu akné během jednoho léčebného cyklu. Při výrazné recidivě je možné zvážit další léčebný cyklus s isotretinoinem se stejnou denní dávkou a stejnou kumulativní léčebnou dávkou. Protože zmírnění příznaků akné lze pozorovat až do 8 týdnů po vysazení léčby, nemá se o dalším léčebném cyklu uvažovat před uplynutím tohoto období.

Porucha funkce ledvin

U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin má léčba začínat s nižší dávkou (např. 10 mg/den). Dávka se má potom zvyšovat až na 1 mg/kg/den nebo až na maximální dávku, kterou pacient toleruje (viz bod 4.4).

Pediatrická populace

Isotretinoin není indikován k léčbě prepubertálního akné a nedoporučuje se pro pacienty mladší 12 let, jelikož data o účinnosti a bezpečnosti nejsou k dispozici.

Pacienti s intolerancí

U pacientů s vysokou intolerancí doporučené dávky je možné pokračovat v léčbě s nižší dávkou. Má to za následek delší dobu trvání léčby a vyšší riziko recidivy. Pro dosažení maximální účinnosti u těchto pacientů má léčba pokračovat obvyklým způsobem s nejvyšší tolerovanou dávkou.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Isotretinoin je kontraindikován u těhotných a kojících žen. (viz bod 4.6).

Isotretinoin je kontraindikován u žen ve fertilním věku, pokud nejsou splněny všechny podmínky programu prevence těhotenství (viz bod 4.4).

Isotretinoin Belupo obsahuje čištěný sójový olej a částečně hydrogenovaný sójový olej. Proto je přípravek kontraindikován u pacientů s alergií na arašídý a sóju.

Isotretinoin je také kontraindikován u pacientů

- s poruchou funkce jater
- se silně zvýšenými hodnotami lipidů v krvi
- s hypervitaminózou A
- při současné léčbě tetracykliny (viz bod 4.5).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Teratogenní účinky

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

Isotretinoin Belupo 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):

- Žena trpí těžkou formou akné (jako je acne nodularis nebo acne conglobata či akné s nebezpečím vzniku trvalých jizev), rezistentní vůči standardní léčbě systémovými antibiotiky a lokální léčbě (viz bod 4.1).
- 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 přerušování 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 Isotretinoin Belupo v ideálním případě přesáhnout 30 dní léčby, aby se zajistilo pravidelné sledování včetně těhotenských testů. Těhotenský test, předepsání přípravku Isotretinoin Belupo 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 přípravky Isotretinoin Belupo není tak vysoká, aby ji bylo možno dávat do souvislosti s teratogenními účinky přípravku Isotretinoin Belupo. Mužské pacienty je nutné upozornit, že přípravky 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 přípravku Isotretinoin Belupo nesmí pacienti darovat krev vzhledem k potenciálnímu riziku pro plod těhotných žen, kterým by byla transfuze podána.

Edukační materiál

Z důvodu zamezení možnosti expozice plodu isotretinoinu poskytne držitel rozhodnutí o registraci předepisujícím lékařům, lékárníkům 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 léčeni 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.

Poruchy kůže a podkožní tkáně

Na počátku léčby jsou příležitostně pozorovány akutní exacerbace akné, které však zpravidla při pokračující léčbě odezní, obvykle do 7 - 10 dnů, aniž by byla nutná úprava dávky.

Je třeba zamezit expozici intenzivnímu slunečnímu záření nebo UV záření. V případě potřeby má být používán prostředek na ochranu proti slunečnímu záření s vysokým ochranným faktorem, minimálně SPF 30.

Během léčby isotretinoinem a v období do 5 – 6 měsíců po ukončení léčby u pacientů nemá být prováděna agresivní chemické dermabraze a žádná kožní laserová terapie, protože existuje riziko vzniku hypertrofických jizev v atypických oblastech a ve vzácnějších případech riziko postinflamatorní hyperpigmentace nebo hypopigmentace v léčených oblastech. Pacienti léčení isotretinoinem nemají po dobu alespoň 6 měsíců po ukončení terapie podstupovat voskovou depilaci, neboť hrozí riziko stržení kůže.

Je třeba se vyvarovat současného podávání isotretinoinu s lokálními keratolytiky nebo exfoliativními přípravky k léčbě akné, neboť může ve zvýšené míře dojít k lokálnímu podráždění (viz bod 4.5).

Pacientům je třeba doporučit, aby od počátku léčby používali k ošetřování pokožky zvlhčující mast nebo krém a balzám na rty, neboť lze očekávat, že isotretinoin bude vysušovat kůži a rty.

Po uvedení isotretinoinu na trh byly hlášeny případy závažných kožních reakcí (např. erythema multiforme - EM, Stevensův-Johnsonův syndrom - SJS a toxická epidermální nekrolýza - TEN) spojených s užíváním isotretinoinu. Jelikož je obtížné tyto případy odlišit od ostatních kožních reakcí, k nimž může dojít (viz bod 4.8), je třeba pacienty na tyto známky a příznaky upozornit a je nutno bedlivě sledovat výskyt možných závažných kožních reakcí. Při podezření na závažnou kožní reakci je nutno léčbu isotretinoinem přerušit.

Alergické reakce

Vzácně byly hlášeny anafylaktické reakce, v několika případech po dřívější lokální expozici retinoidům. Ojedinele jsou hlášeny alergické kožní reakce. Byly hlášeny těžké případy alergické vaskulitidy, často s purpurou (modřiny a červené skvrny) na končetinách i s mimokožními projevy. Těžké alergické reakce vyžadují vysazení léčby a pečlivé sledování.

Poruchy oka

Syndrom suchých očí, zákal rohovky, šeroslepost a keratitida po vysazení léčby obvykle odezní. Byly hlášeny případy suchosti očí, která po vysazení přípravku neodezněla. Suchost očí může být zmírněna aplikací oční masti nebo použitím lubrikačních očních kapek - umělých slz. Může docházet k intoleranci kontaktních čoček, což může pro pacienta znamenat, že během léčby bude muset nosit brýle.

Kromě toho byly hlášeny případy šerosleposti, která se u některých pacientů vyskytla náhle (viz bod 4.7). Pacienti, u nichž se vyskytnou poruchy zraku, mají být odesláni na vyšetření k očnímu lékaři. V některých případech je nutné léčbu ukončit.

Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně

Byly hlášeny případy myalgie, artralgie a zvýšené hodnoty sérové kreatininfosfokinázy u pacientů užívajících isotretinoin, především u těch, kteří jsou vystaveni značné tělesné námaze (viz bod 4.8). To může, v některých případech, vést k potenciálně život ohrožující rhabdomyolýze.

Po několika letech léčby poruch keratinizace velmi 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 Isotretinoin Belupo a odpovídající léčbě ke zlepšení sakroileitidy.

Benigní intrakraniální hypertenze

Byly hlášeny případy benigní intrakraniální hypertenze, v některých případech byly současně podávány tetracykliny (viz body 4.3 a 4.5). Známky a příznaky benigní intrakraniální hypertenze jsou bolest hlavy, nauzea a zvracení, poruchy vidění a edém papily. Pacienti, u kterých se projeví příznaky benigní intrakraniální hypertenze, musí léčbu isotretinoinem neprodleně přerušit.

Poruchy jater a žlučových cest

Jaterní enzymy se musí kontrolovat před léčbou, měsíc po zahájení léčby a následně v 3měsíčních intervalech, pokud není indikována jejich častější kontrola. Byly hlášeny případy přechodného a reverzibilního zvýšení aminotransferáz. V mnoha případech byly tyto změny v rozsahu normálních hodnot a hodnoty se během léčby vrátily zpět na hodnoty výchozí. Pokud by však docházelo k permanentním klinicky relevantním zvýšením hodnot aminotransferáz, má se zvážit snížení dávky nebo vysazení léčby.

Porucha funkce ledvin

Porucha funkce ledvin a selhání ledvin nemá vliv na farmakokinetiku isotretinoinu. Pacientům s poruchou funkce ledvin je tedy možné isotretinoin podávat. Doporučuje se však zahájit léčbu podáváním nízkých dávek, které se postupně zvyšují až na maximální tolerovanou dávku (viz bod 4.2).

Metabolismus lipidů

Před léčbou, měsíc po zahájení léčby a následně v 3měsíčních intervalech, pokud není indikována častější kontrola, musí být kontrolovány hladiny lipidů v séru (hodnoty stanovené nalačno). Zvýšené hladiny sérových lipidů se po redukci dávky nebo po ukončení léčby obvykle vrátí na normální hodnoty a mohou také být upraveny dietním opatřením.

Isotretinoin byl spojován se zvýšením hodnot plazmatických triacylglycerolů. Isotretinoin musí být vysazen, pokud není možné udržet zvýšenou hladinu triacylglycerolů na přijatelné úrovni nebo pokud se vyskytnou příznaky pankreatitidy (viz bod 4.8). Hodnoty nad 800 mg/dl nebo 9 mmol/l někdy souvisí s akutní pankreatitidou, která může skončit fatálně.

Gastrointestinální poruchy

Isotretinoin je spojován s výskytem zánětlivých onemocnění střev (včetně ložiskového zánětu tenkého střeva) i u pacientů bez známých intestinálních poruch v anamnéze. Při výskytu těžkého (hemoragického) průjmu musí pacienti léčbu isotretinoinem neprodleně přerušit.

Isotretinoin Belupo obsahuje sorbitol.

Je nutno vzít v úvahu aditivní účinek současně podávaných přípravků s obsahem sorbitolu (nebo fruktózy) a příjem sorbitolu (nebo fruktózy) potravou. Obsah sorbitolu v léčivých přípravcích pro perorální podání může ovlivnit biologickou dostupnost jiných současně podávaných léčivých přípravků užívaných perorálně.

Vysoce riziková pacienta

Léčba isotretinoinem u pacientů s diabetem, obezitou, alkoholismem nebo poruchami metabolismu tuků může vyžadovat častější kontroly hodnot krevních tuků a/nebo krevní glukózy. Byly hlášeny zvýšené hladiny krevního cukru nalačno a během léčby isotretinoinem byly diagnostikovány nové případy diabetu.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Z důvodu nebezpečí vzniku hypervitaminózy A nesmějí pacienti současně s lékem užívat vitamin A.

Při současném použití isotretinoinu a tetracyklinů byly hlášeny případy benigní intrakraniální hypertenze (pseudotumor cerebri). Proto je nutné vyvarovat se současné léčby tetracykliny (viz body 4.3 a 4.4).

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

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství:

V těhotenství je léčba isotretinoinem absolutně kontraindikována (viz bod 4.3). Pokud přes tato preventivní opatření dojde během léčby isotretinoinem nebo v následujícím měsíci k těhotenství, existuje vysoké riziko velmi těžké a vážné malformace plodu.

K malformacím plodu, které jsou spojovány s expozicí isotretinoinu, patří malformace centrálního nervového systému (hydrocefalus, cerebelární malformace/anomálie, mikrocefalie), faciální dysmorfie, rozštěp patra, anomálie zevního ucha (chybějící zevní ucho, malé nebo chybějící zevní zvukovody), anomálie oka (mikroftalmie), kardiovaskulární anomálie (síňokomorové a chlopenní defekty jako Fallotova tetralogie, transpozice velkých cév, defekty septa), anomálie thymu a prsítných tělísek. Kromě toho existuje zvýšená incidence spontánních potratů.

Pokud žena, která je léčena isotretinoinem, otěhotní, musí být léčba přerušena a pacientka má být odeslána k vyšetření a konzultaci k lékaři se specializací nebo zkušenostmi v oblasti teratologie.

Kojení:

Isotretinoin je vysoce lipofilní, proto je velice pravděpodobné, že přechází do mateřského mléka. Na základě potenciálu nežádoucích účinků pro matku a exponované dítě je užívání isotretinoinu u kojících matek kontraindikováno.

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

Při léčbě isotretinoinem se v řadě případů vyskytla šeroslepost, která ve vzácných případech přetrvávala i po léčbě (viz body 4.4 a 4.8). Protože se šeroslepost u některých pacientů objevila náhle, pacienti mají být na tento potenciální problém upozorněni a varováni, aby při řízení a obsluze strojů dbali zvláštní opatrnosti. Ospalost, závratě a poruchy vidění byly zaznamenány jen velmi vzácně. Pacienti mají 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

Některé z nežádoucích účinků v souvislosti s užíváním isotretinoinu jsou závislé na dávce. Nežádoucí účinky obecně odezní po úpravě dávky nebo po přerušení léčby, některé však mohou přetrvávat i po jejím ukončení.

Následující nežádoucí účinky se v hlášených případech při léčbě isotretinoinem objevují nejčastěji: suchá kůže, suché sliznice (chelilitida), suchá nosní sliznice, epistaxe, syndrom suchých očí, konjunktivitida.

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Výskyt nežádoucích účinků byl stanoven ze souhrnných údajů získaných z klinických studií s isotretinoinem zahrnujících 824 pacientů a z postmarketingových údajů.

Následující nežádoucí účinky uvedené níže jsou klasifikovány podle konvence MedDRA dle orgánových systémů a frekvence výskytu: 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 ($\geq 1/10\,000$) a není známo (z dostupných údajů nelze určit). V rámci každé skupiny frekvence jsou nežádoucí účinky uvedeny v pořadí s klesající závažností.

Tabulka 1 Tabulkový přehled nežádoucích účinků u pacientů léčených isotretinoinem

<i>Infekce a infestace:</i>	
Velmi vzácné	infekce (kůže a sliznic) vyvolané grampozitivními bakteriemi
<i>Poruchy krve a lymfatického systému:</i>	
Velmi časté	anemie, zvýšená rychlost sedimentace, trombocytopenie, trombocytóza
Časté	neutropenie
Velmi vzácné	lymfadenopatie
<i>Poruchy imunitního systému:</i>	
Vzácné	alergické kožní reakce, anafylaktické reakce, hypersenzitivita
<i>Poruchy metabolismu a výživy:</i>	
Velmi vzácné	diabetes mellitus, hyperurikemie
<i>Psychiatrické poruchy:</i>	
Vzácné	deprese, zhoršení depresí, sklony k agresivitě, úzkost, změny nálady
Velmi vzácné	sebevražda, pokus o sebevraždu, sebevražedné myšlenky, psychotické poruchy, abnormální chování

Poruchy nervového systému:	
Časté	bolest hlavy
Velmi vzácné	benigní intrakraniální hypertenze, konvulze, ospalost, závrať
Poruchy oka:	
Velmi časté	blefaritida, konjunktivitida, syndrom suchých očí, podráždění očí
Velmi vzácné	rozmazané vidění, katarakta, barvoslepost (omezené barevné vidění), nesnášenlivost kontaktních čoček, zákal rohovky, šeroslepost, keratitida, edém papily (jako příznak benigní intrakraniální hypertenze), fotofobie, poruchy vidění
Poruchy ucha a labyrintu:	
Velmi vzácné	porucha sluchu
Cévní poruchy:	
Velmi vzácné	vaskulitida (např. Wegenerova granulomatóza, alergická vaskulitida)
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy:	
Časté	epistaxe, suchost v nose, nazofaryngitida
Velmi vzácné	bronchospasmus (především u pacientů s astmatem), chrapot
Gastrointestinální poruchy:	
Velmi vzácné	kolitida, ileitida, sucho v krku, gastrointestinální krvácení, hemoragický průjem, zánětlivé střevní onemocnění, nauzea, pankreatitida (viz bod 4.4)
Poruchy jater a žlučových cest:	
Velmi časté	zvýšené aminotransferázy (viz bod 4.4)
Velmi vzácné	hepatitida
Poruchy kůže a podkožní tkáně:	
Velmi časté	cheilitida, dermatitida, suchá kůže, lokalizovaná exfoliace, svědění, erytematózní vyrážka, křehkost kůže (nebezpečí poškození kůže při tření)
Vzácné	alopecie
Velmi vzácné	acne fulminans, zhoršení (vzplanutí) akné, erytém obličeje, exantém, poruchy vlasů, hirsutismus, dystrofie nehtů, paronychium, fotosenzitivní reakce, pyogenní granulom, hyperpigmentace kůže, zvýšené pocení
Není známo (z dostupných údajů nelze určit)	erythema multiforme, Stevensův-Johnsonův syndrom, toxická epidermální nekrolýza.
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně:	
Velmi časté	artralgie, myalgie, bolesti v zádech (především u dospívajících pacientů)
Velmi vzácné	artritida, kalcinóza (kalcifikace vazů a šlach), předčasný uzávěr epifýz, exostóza (hyperostóza), snížená hustota kostí, tendinitida

Není známo*	rhabdomyolýza, sakroileitida
Poruchy ledvin a močových cest:	
Velmi vzácné	glomerulonefritida
Není známo*	uretritida
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace:	
Velmi vzácné	granulační tkáň (její zvýšená tvorba), malátnost
Poruchy reprodukčního systému a prsu	
Není známo*	sexuální dysfunkce včetně erektilní dysfunkce a snížené libido, gynekomastie, vulvovaginální suchost
Vyšetření:	
Velmi časté	zvýšená hladina triacylglycerolů v séru, snížená hladina HDL
Časté	zvýšená hladina cholesterolu v séru, zvýšená glykemie, hematurie, proteinurie
Velmi vzácné	zvýšená krevní kreatinfosfokináza

* z dostupných údajů nelze určit

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 na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Isotretinoin je derivát vitamínu A. Třebaže akutní toxicita isotretinoinu je malá, mohou se v případě náhodného předávkování vyskytnout příznaky hypervitaminózy A. Akutní toxicita vitamínu A se projevuje silnými bolestmi hlavy, nauzeou nebo zvracením, ospalostí, podrážděností nebo svěděním. Znamky a příznaky náhodného nebo vědomého předávkování isotretinoinem by zřejmě byly podobné. Od těchto příznaků lze očekávat, že jsou reverzibilní a že odezní, aniž by byla nutná léčba.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Přípravky k terapii akné pro systémovou aplikaci

ATC kód: D10BA01

Mechanismus účinku

Isotretinoin je stereoizomer kyseliny all-trans-retinové (tretinoin). Přesný mechanismus účinku isotretinoinu nebyl ještě do všech detailů vyjasněn, bylo však zjištěno, že sledované zlepšení klinického obrazu těžkého akné je spojeno s potlačením produkce mazové žlázy a histologicky prokázanou redukcí velikosti mazových žláz. Dále byl zjištěn dermální protizánětlivý účinek isotretinoinu.

Účinnost

Hyperkeratinizace epitelové výstelky vlasového folikulu a mazové žlázy způsobuje olupování keratinocytů do ústí a vývodu folikulu, jeho ucpání keratinem a zablokování přebytečného mazu. V důsledku toho se vytváří komedon a případně zánětlivé léze. Isotretinoin inhibuje proliferaci sebocytů a při akné působí zjevně tak, že obnovuje správné poměry. Maz je důležitým podkladem pro růst bakterie *Cutibacterium acnes*, takže omezená produkce mazu brzdí osídlování vývodu bakteriemi.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Absorpce isotretinoinu z trávicí soustavy je variabilní a je lineárně závislá na dávce v celém terapeutickém rozmezí. Absolutní biologická dostupnost isotretinoinu nebyla stanovena, neboť látka není dostupná jako intravenózní přípravek pro aplikaci u člověka. Extrapolace studií provedených na psech však naznačuje skutečně nízkou a variabilní systémovou biologickou dostupnost. Při příjmu s jídlem je biologická dostupnost dvakrát vyšší než při podání nalačno.

Distribuce

Isotretinoin je ve vysoké míře vázán na plazmatické bílkoviny, hlavně albumin (99,9 %). Distribuční objem isotretinoinu u člověka nebyl stanoven, neboť isotretinoin není k dispozici jako intravenózní přípravek pro aplikaci u člověka. K dispozici je jen velmi málo informací o distribuci isotretinoinu do lidských tkání. Koncentrace isotretinoinu v epidermis jsou pouze poloviční v porovnání s koncentrací v séru. Na základě nízké prostupnosti isotretinoinu do erytrocytů jsou plazmatické koncentrace isotretinoinu přibližně 1,7krát vyšší než koncentrace v plné krvi.

Biotransformace

Po perorálním podání isotretinoinu byly identifikovány tři hlavní metabolity v plazmě: 4-oxo-isotretinoin, tretinoin (kyselina all-trans-retinová) a 4-oxo-tretinoin. Tyto metabolity prokázaly v různých testech *in vitro* biologickou aktivitu. V klinické studii bylo prokázáno, že 4-oxo-isotretinoin přispívá značně k aktivitě isotretinoinu (redukce množství vylučovaného mazu, ačkoli nemá žádný účinek na hladinu isotretinoinu a tretinoinu v plazmě). Další méně důležité metabolity zahrnují glukuronáty. Hlavním metabolitem je 4-oxo-isotretinoin s hodnotami plazmatické koncentrace v ustáleném stavu, které jsou 2,5krát vyšší než u výchozí látky.

Protože u isotretinoinu a tretinoinu (kyselina all-trans-retinová) dochází k reverzibilní přeměně (jsou vzájemně konvertovány), je metabolismus tretinoinu spojen s metabolismem isotretinoinu. Bylo odhadnuto, že 20 – 30 % dávky isotretinoinu se látkově přemění 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 enzymy cytochromu P 450 (CYP). Hlavní úlohu přitom zřejmě mají složené izoformy. Isotretinoin a jeho metabolity nemají významný vliv na aktivitu CYP enzymů.

Eliminace

Po perorálním podání radioaktivně značeného isotretinoinu byly nalezeny přibližně stejně velké podíly dávky v moči a ve stolici. Po perorálním podání isotretinoinu byl konečný eliminační poločas nezměněné substance u pacientů s akné v průměru 19 hodin. Konečný eliminační poločas 4-oxo-isotretinoinu je delší, v průměru 29 hodin.

Isotretinoin je fyziologický retinoid, a endogenní koncentrace retinoidů jsou dosahovány přibližně do dvou týdnů po ukončení terapie isotretinoinem.

Farmakokinetika u zvláštních skupin pacientů

Porucha funkce jater

Protože isotretinoin je kontraindikován u pacientů s poruchou funkce jater, jsou informace o kinetice isotretinoinu v této populaci pacientů k dispozici pouze v omezené míře.

Porucha funkce ledvin

Porucha funkce ledvin nezpůsobuje žádnou významnou redukci plazmatické clearance isotretinoinu nebo 4-oxo-isotretinoinu.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Akutní toxicita

Akutní perorální toxicita isotretinoinu byla stanovena pro různé zvířecí druhy. LD₅₀ je pro králíky přibližně 2 000 mg/kg, pro myši přibližně 3 000 mg/kg a u potkanů přes 4 000 mg/kg.

Chronická toxicita

Dlouhodobá studie po dobu 2 let u potkanů (dávkování isotretinoinu 2, 8 a 32 mg/kg/den) upozornila na částečné vypadávání srsti a na zvýšení plazmatických triacylglycerolů ve skupinách s vyššími dávkami. Spektrum nežádoucích účinků isotretinoinu se tedy u hlodavců výrazně podobá nežádoucím účinkům vztahujícím se k vitaminu A, nezahrnuje však rozsáhlé kalcifikace tkání a orgánů pozorované u potkanů, kterým byl podáván vitamin A. Změny jaterních buněk, které byly pozorovány v případě vitaminu A, se u isotretinoinu nevyskytly.

Všechny pozorované nežádoucí účinky syndromu hypervitaminózy A po vysazení isotretinoinu opět spontánně odezněly. Pokusná zvířata, která byla v celkovém špatném stavu, se do 1 - 2 týdnů ve velké míře zotavila.

Teratogenita

Stejně jako u ostatních derivátů vitaminu A se u isotretinoinu při pokusech na zvířatech ukázalo, že je teratogenní a embryotoxický.

Teratogenní potenciál isotretinoinu má terapeutické důsledky pro užívání u žen ve fertilním věku (viz bod 4.3, body 4.4 a 4.6).

Mutagenita

Isotretinoin se při pokusech na mutagenitu *in vitro* příp. *in vivo*, prováděných na zvířatech, nejevil jako mutagenní, resp. karcinogenní.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Obsah tobolky:

Čištěný sójový olej,
 tokoferol-alfa-RRR (E 307),
 dihydrát dinatrium-edetátu,
 butylhydroxyanisol (E 320),
 hydrogenovaný rostlinný olej,
 částečně hydrogenovaný sójový olej,
 žlutý vosk.

Tobolka:

Želatina,
glycerol (98% až 101%) (E 422),
nekrystalizující sorbitol 70% (E 420),
čištěná voda,
oxid titaničitý (E 171),
hlinitý lak indigokarmínu (E132) (pouze 20 mg),
černý oxid železitý (E 172) (pouze 10 mg),
Ponceau 4R (E 124).

6.2 Inkompatibilita

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

6.5 Druh obalu a obsah balení

30 tobolek (2 x 15) v PVC/PVDC/Al blistru.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Belupo s.r.o.
Cukrová 14
811 08 Bratislava
Slovenská republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLA

Isotretinoin Belupo 10 mg měkké tobolky: 46/665/15-C
Isotretinoin Belupo 20 mg měkké tobolky: 46/666/15-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE /PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 28. 6. 2017
Datum posledního prodloužení registrace: 19. 9. 2023

10. DATUM REVIZE TEXTU

19. 9. 2023