CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Isotretinoin Aristo, 10 mg, kapsułki, miękkie
Isotretinoin Aristo, 20 mg, kapsułki, miękkie

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Isotretinoin Aristo, 10 mg: każda kapsułka, miękka zawiera 10 mg izotretynoiny (*Isotretinoinum*).
Isotretinoin Aristo, 20 mg: każda kapsułka, miękka zawiera 20 mg izotretynoiny (*Isotretinoinum*).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:
Isotretinoin Aristo, 10 mg: olej sojowy (rafinowany 108,41 mg i uwodorniony 38,4 mg), sorbitol 7,22 mg, glicerol 28,7 mg i czerwień koszenilowa (E 124) 0,04 mg.
Isotretinoin Aristo, 20 mg: olej sojowy (rafinowany 216,82 mg i uwodorniony 76,8 mg), sorbitol 9,96 mg, glicerol 39,59 mg i żółcień pomarańczowa FCF (E 110) 0,004 mg.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułki, miękkie

Isotretinoin Aristo, 10 mg: fioletowe, owalne kapsułki, miękkie w rozmiarze 3.
Isotretinoin Aristo, 20 mg: prawie białe do kremowych, owalne kapsułki, miękkie w rozmiarze 6.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Ciężkie postaci trądziku (jak trądzik guzkowy lub skupiony, lub trądzik z ryzykiem powstawania trwałych blizn) oporne na odpowiednio przeprowadzone standardowe leczenie działającymi ogólnie lekami przeciwbakteryjnymi i lekami stosowanymi miejscowo.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie
Produkt leczniczy Isotretinoin Aristo może być przepisywany jedynie przez lekarza dermatologa posiadającego doświadczenie w stosowaniu działających ogólnie retynoidów w przebiegu ciężkich postaci trądziku i mającego pełną wiedzę o ryzyku związanym ze stosowaniem izotretynoiny oraz wymogach dotyczących monitorowania pacjenta podczas stosowania izotretynoiny.

Kapsułki należy przyjmować z pokarmem, raz lub dwa razy na dobę.

Dzieci i młodzież
Isotretinoin Aristo nie jest wskazany do leczenia trądziku przed okresem dojrzewania i nie należy go stosować u dzieci w wieku poniżej 12 lat ze względu na brak danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa.

Dorośli, w tym młodzież i osoby w podeszłym wieku
Leczenie izotretynoiną należy rozpoczynać od dawki 0,5 mg/kg masy ciała (mc.) na dobę. Odpowiedź na leczenie izotretynoiną oraz niektóre działania niepożądane zależą od dawki i różnią się

u poszczególnych pacjentów. Z tego względu podczas terapii konieczne jest indywidualne dostosowanie dawki produktu leczniczego. Dla większości pacjentów odpowiednia dawka wynosi od 0,5 mg/kg mc. na dobę do 1 mg/kg mc. na dobę.

Długotrwała remisja oraz odsetek nawrotów choroby zależą bardziej od całkowitej podanej dawki niż od czasu leczenia lub dawki dobowej. Wykazano, że przekroczenie dawki skumulowanej leku 120-150 mg/kg mc. nie przynosi istotnych dodatkowych korzyści. Czas trwania leczenia zależy od indywidualnej dawki dobowej. Zwykle leczenie przez 16 do 24 tygodni jest wystarczające do uzyskania remisji.

U większości pacjentów objawy trądziku ustępują całkowicie po jednym cyklu leczenia. W razie wyraźnego nawrotu choroby można rozważyć powtórzenie cyklu leczenia izotretynoiną z zastosowaniem takiej samej dawki dobowej oraz skumulowanej leku. Ze względu na to, że dalsze ustępowanie objawów trądziku może wystąpić w czasie do 8 tygodni po zakończeniu leczenia, nie należy brać pod uwagę ponownego cyklu leczenia przed upływem tego czasu.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek
U pacjentów z ciężką niewydolnością nerek leczenie należy rozpoczynać od mniejszej dawki (np. 10 mg na dobę). Dawkę należy następnie zwiększać do 1 mg/kg mc. na dobę lub do maksymalnej dawki tolerowanej przez pacjenta (patrz punkt 4.4).

Pacjenci nietolerujący produktu leczniczego
U pacjentów z ciężką nietolerancją zalecanej dawki produktu leczniczego można kontynuować leczenie mniejszą dawką produktu leczniczego, co wiąże się z wydłużeniem czasu leczenia oraz większym ryzykiem nawrotu choroby. Aby uzyskać możliwie największą skuteczność leczenia, należy kontynuować leczenie największą dawką tolerowaną przez pacjenta.

4.3 Przeciwwskazania

Izotretynoina jest przeciwwskazana u kobiet w ciąży i karmiących piersią (patrz punkt 4.6).

Izotretynoina jest przeciwwskazana u kobiet w wieku rozrodczym, o ile nie są spełnione wszystkie wymagania Programu Zapobiegania Ciąży (patrz punkt 4.4).

Produkt leczniczy Isotretinoin Aristo jest także przeciwwskazany w przypadku nadwrażliwości na substancję czynną (izotretynoinę) lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1. Isotretinoin Aristo zawiera olej sojowy, uwodorniony, olej roślinny uwodorniony (sojowy, typ II) i olej sojowy rafinowany. Dlatego też produkt leczniczy Isotretinoin Aristo jest przeciwwskazany u pacjentów z nadwrażliwością na orzeszki ziemne lub soję.

Isotretinoin Aristo jest również przeciwwskazany u pacjentów:
- z niewydolnością wątroby,
- ze znacznie zwiększonymi stężeniami lipidów we krwi,
- z hiperwitaminozą A,
- przyjmujących jednocześnie tetracykliny (patrz punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Działanie teratogenne
Isotretinoin Aristo jest lekiem o silnym działaniu teratogennym u ludzi powodującym często występujące ciężkie i zagrażające życiu wady wrodzone.
Isotretinoin Aristo jest bezwzględnie przeciwwskazany do stosowania u:
- kobiet w ciąży
- kobiet w wieku rozrodczym, chyba że spełnione zostały wszystkie poniższe warunki Programu Zapobiegania Ciąży.

Program Zapobiegania Ciąży

Ten produkt leczniczy ma działanie TERATOGENNE.

Izotretynoina jest przeciwwskazana u kobiet w wieku rozrodczym, chyba że spełnione zostały wszystkie poniższe warunki Programu Zapobiegania Ciąży:
- Ciężkie postaci trądziku (jak trądzik guzkowy lub skupiony, lub trądzik z ryzykiem powstawania trwałych blizn) oporne na odpowiednio przeprowadzone standardowe leczenie działającymi ogólnie lekami przeciwbakteryjnymi i lekami stosowanymi miejscowo (patrz punkt 4.1 „Wskazania do stosowania).
- Możliwość zajścia w ciążę musi zostać oceniona dla wszystkich pacjentek.
- Pacjentka rozumie ryzyko działań teratogennych.
- Pacjentka rozumie konieczność ścisłej comiesięcznej obserwacji.
- Pacjentka rozumie i akceptuje konieczność stosowania skutecznej, nieprzerywanej antykoncepcji przez 1 miesiąc przed rozpoczęciem leczenia, w trakcie trwania leczenia i przez 1 miesiąc po zakończeniu leczenia. Należy stosować co najmniej jedną wysoce skuteczną (tzn. niezależną od użytkownika) metodę antykoncepcji, lub dwie uzupełniające się metody antykoncepcji zależne od użytkownika.
- Przy wyborze metody antykoncepcji należy w każdym przypadku wziąć pod uwagę indywidualne uwarunkowania, z uwzględnieniem ich omówienia z pacjentką, tak aby zapewnić jej zaangażowanie i stosowanie się do zaleceń dotyczących wybranych środków.
- Nawet jeśli u pacjentki nie występuje miesiączka, pacjentka musi przestrzegać wszystkich zaleceń w zakresie skutecznej antykoncepcji.
- Pacjentka jest poinformowana o potencjalnych konsekwencjach zajścia w ciążę, jest ich świadoma oraz rozumie konieczność szybkiej konsultacji z lekarzem w razie ryzyka zajścia w ciążę, lub podejrzenia, że jest w ciąży.
- Pacjentka rozumie i akceptuje konieczność regularnego poddawania się testom ciążowym przed leczeniem, w trakcie leczenia - optymalnie co miesiąc - oraz po 1 miesiącu od zakończenia leczenia.
- Pacjentka poświadcza, że zrozumiała zagrożenia i niezbędne środki ostrożności związane ze stosowaniem izotretynoiny.

Warunki te dotyczą również kobiet, które nie są obecnie aktywne seksualnie, chyba że lekarz wystawiający receptę na ten produkt leczniczy uzna, iż istnieją jednoznaczne powody wskazujące, że nie ma ryzyka zajścia w ciążę.

Lekarz wystawiający receptę na ten produkt leczniczy powinien upewnić się, że:

- Pacjentka przestrzega wymagań dotyczących zapobiegania ciąży podanych powyżej i potwierdziła, że zrozumiała te zagadnienia.
- Pacjentka potwierdziła zapoznanie się z wyżej wymienionymi wymaganiami.
- Pacjentka rozumie, że musi konsekwentnie i prawidłowo stosować co najmniej jedną wysoce skuteczną (tzn. niezależną od użytkownika) metodę antykoncepcji lub dwie uzupełniające się metody antykoncepcji zależne od użytkownika przez co najmniej 1 miesiąc przed rozpoczęciem leczenia, w trakcie trwania leczenia i przez 1 miesiąc po zakończeniu leczenia.
- Ujemny wynik testu ciążowego uzyskano przed leczeniem, w trakcie leczenia i po 1 miesiącu od zakończenia leczenia. Należy udokumentować terminy i wyniki testów ciążowych.

W przypadku zajścia w ciążę w trakcie leczenia izotretynoiną, leczenie musi być przerwane a pacjentkę należy skierować na badanie i po poradę do odpowiedniego lekarza doświadczonego w badaniu teratogenności.

Jeżeli kobieta zajdzie w ciążę po zakończeniu leczenia, zachodzi wysokie ryzyko ciężkich i poważnych wad rozwojowych płodu. Ryzyko to utrzymuje się do czasu całkowitej eliminacji produktu leczniczego, czyli do jednego miesiąca po zakończeniu leczenia.

Antykoncepcja

Pacjentkom należy przekazać wyczerpujące informacje na temat zapobiegania ciąży i skierować je w celu uzyskania porady w sprawie antykoncepcji, jeśli nie stosują one skutecznej antykoncepcji. Jeśli lekarz wystawiający receptę na ten produkt leczniczy nie ma kompetencji, aby udzielić takich informacji, pacjentkę należy skierować do odpowiedniego lekarza specjalisty.

Jako niezbędne minimum, pacjentki, które mogą zajść w ciążę muszą stosować co najmniej jedną wysoce skuteczną (tzn. niezależną od użytkownika) metodę antykoncepcji, lub dwie uzupełniające się metody antykoncepcji zależne od użytkownika przez co najmniej jeden miesiąc przed rozpoczęciem leczenia, w trakcie trwania leczenia i przez 1 miesiąc po zakończeniu leczenia izotretynoiną, nawet w przypadku całkowitego braku miesiączek.

Przy wyborze metody antykoncepcji należy w każdym przypadku wziąć pod uwagę indywidualne uwarunkowania, z uwzględnieniem ich omówienia z pacjentką, tak aby zapewnić jej zaangażowanie i stosowanie się do zaleceń dotyczących wybranych środków.

Testy ciążowe
Zgodnie z miejscową praktyką, zalecane jest przeprowadzenie nadzorowanych przez personel medyczny testów ciążowych o minimalnej czułości 25 mIU/mL w sposób opisany poniżej.

Przed rozpoczęciem terapii
Co najmniej na jeden miesiąc po rozpoczęciu stosowania antykoncepcji oraz krótko (optymalnie na kilka dni) przed pierwszym przepisaniem produktu leczniczego, u pacjentki powinien być przeprowadzony test ciążowy nadzorowany przez personel medyczny. Test ten powinien wykazać, że pacjentka nie jest w ciąży w momencie rozpoczęcia leczenia izotretynoiną.

Wizyty kontrolne
Wizyty kontrolne należy przeprowadzać w regularnych odstępach czasu, optymalnie co miesiąc. Należy ustalić konieczność przeprowadzenia wielokrotnych comiesięcznych testów ciążowych zgodnie z lokalnymi praktykami, biorąc pod uwagę między innymi aktywność seksualną pacjentki, ostatnie cykle miesiączkowe (zaburzenia miesiączkowania, nieregularne miesiączkowanie lub całkowity brak miesiączek) oraz metodę antykoncepcji. Jeśli jest to wskazane, kontrolne testy ciążowe należy przeprowadzić w dniu wizyty, podczas której lekarz przepisze produkt leczniczy lub w ciągu 3 dni przed tą wizytą.

Zakończenie leczenia
U kobiet należy wykonać końcowy test ciążowy miesiąc po zakończeniu leczenia.

Ograniczenia dotyczące przepisywania i wydawania produktu leczniczego
Kobietom w wieku rozrodczym należy optymalnie przepisywać produkt leczniczy Isotretinoin Aristo w ilości ograniczonej do 30 dni leczenia, w celu zapewnienia regularnego odbywania wizyt kontrolnych, w tym wykonywania testów ciążowych i monitorowania. Najlepiej, aby wykonanie testu ciążowego, wypisanie recepty i zrealizowanie recepty na izotretynoinę nastąpiło tego samego dnia. Wydanie izotretynoiny powinno nastąpić w ciągu maksymalnie 7 dni od wypisania recepty.

Comiesięczne wizyty kontrolne pozwalają zagwarantować regularne przeprowadzanie testów ciążowych i monitorowanie oraz upewnienie się, że pacjentka nie jest w ciąży przed otrzymaniem kolejnego cyklu kuracji.

Pacjenci płci męskiej
Dostępne dane sugerują, że poziom ekspozycji matki na izotretynoinę zawartą w spermie pacjentów leczonych izotretynoiną nie jest wystarczająco wysoki, aby był związany z teratogennym działaniem. Pacjenci płci męskiej powinni pamiętać, że nie wolno im dzielić się produktem leczniczym z żadną inną osobą, a szczególnie z kobietami.

Dodatkowe środki ostrożności
Pacjentów należy pouczyć, aby nigdy nie przekazywali tego produktu leczniczego innej osobie i aby zwrócili wszystkie niezużyte kapsułki farmaceucie po zakończeniu leczenia.

Pacjenci nie powinni być dawcami krwi w trakcie terapii i przez 1 miesiąc po zaprzestaniu przyjmowania produktu leczniczego Isotretinoin Aristo, z powodu potencjalnego zagrożenia dla płodu u pacjentki w ciąży otrzymującej transfuzję krwi.

Materiały edukacyjne
Aby pomóc w zapobieganiu ekspozycji płodu na działanie izotretynoiny lekarzom wypisującym receptę, farmaceutom i pacjentom, przedstawiciel podmiotu odpowiedzialnego udostępni materiały edukacyjne w celu zwiększenia skuteczności ostrzeżeń o teratogenności izotretynoiny, udzielenia porad na temat antykoncepcji przed rozpoczęciem terapii i poinformowania o konieczności przeprowadzania testów ciążowych.

Wszyscy pacjenci, zarówno mężczyźni, jak i kobiety, powinni otrzymać od lekarza wyczerpujące informacje na temat ryzyka teratogennego i rygorystycznych metod zapobiegania ciąży, które podano w Programie Zapobiegania Ciąży.

Zaburzenia psychiczne
U pacjentów leczonych izotretynoiną (patrz punkt 4.8) zgłaszane były: depresja, nasilenie się depresji, lęk, skłonność do agresji, wahania nastroju, objawy psychotyczne oraz, bardzo rzadko, myśli samobójcze, próby samobójcze i samobójstwa (patrz punkt 4.8). Szczególna ostrożność konieczna jest u pacjentów z depresją w wywiadzie. Wszyscy pacjenci powinni być monitorowani pod względem objawów depresji i w razie konieczności, kierowani na odpowiednie leczenie. Jednak przerwanie podawania izotretynoiny może nie być wystarczające, aby złagodzić te objawy, dlatego konieczna może być dalsza ocena psychiatryczna lub psychologiczna.

Uprzedzenie rodziny lub przyjaciół o możliwości wystąpienia takich objawów, może być pomocne w rozpoznaniu pogorszenia się stanu zdrowia psychicznego.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej
Na początku terapii niekiedy obserwuje się zaostrzenie objawów trądziku, jednak ustępuje ono wraz z kontynuacją leczenia, zwykle w ciągu 7-10 dni i przeważnie nie ma potrzeby zmiany dawkowania izotretynoiny.

Należy unikać ekspozycji na intensywne promieniowanie słoneczne lub promieniowanie ultrafioletowe. W razie konieczności należy zastosować produkty zawierające filtry UV o wartości co najmniej SPF 15.

U pacjentów przyjmujących izotretynoinę oraz w okresie do 5-6 miesięcy po zakończeniu terapii należy unikać agresywnej chemicznej dermabrazji oraz leczenia skóry laserem, występuje bowiem wówczas ryzyko powstawania blizn o nietypowym umiejscowieniu oraz rzadziej pozapalnych przebarwień lub odbarwień w leczonych miejscach skóry. Co najmniej do 6 miesięcy po zakończeniu leczenia izotretynoiną należy zaniechać depilacji z użyciem wosku, z uwagi na ryzyko zerwania naskórka.

Należy unikać jednoczesnego stosowania izotretynoiny z podawanymi miejscowo lekami keratolitycznymi lub produktami złuszczającymi stosowanymi w leczeniu trądziku, ponieważ mogłoby wystąpić nadmierne podrażnienie skóry (patrz punkt 4.5).

Należy poradzić pacjentom, żeby od początku leczenia izotretynoiną stosowali do nawilżenia skóry maść lub krem oraz balsam do ust, ponieważ izotretynoina powoduje wysuszenie skóry i ust.

Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zgłaszano przypadki ciężkich reakcji skórnych (np. rumień wielopostaciowy, zespół Stevensa-Johnsona i martwica toksyczno-rozpływna naskórka) związanych ze stosowaniem izotretynoiny. Ze względu na to, że zdarzenia te mogą być trudne do odróżnienia od innych reakcji skórnych, które mogą wystąpić (patrz punkt 4.8), pacjenci powinni być poinformowani o możliwych objawach przedmiotowych i podmiotowych oraz uważnie monitorowani w kierunku ciężkich reakcji skórnych. Jeżeli podejrzewa się wystąpienie ciężkiej reakcji skórnej, leczenie izotretynoiną należy przerwać.

Reakcje alergiczne
Opisywano rzadkie przypadki reakcji anafilaktycznych, w niektórych przypadkach po uprzednim miejscowym stosowaniu retynoidów. Niezbyt często zgłaszano skórne reakcje alergiczne. Donoszono o ciężkich przypadkach alergicznego zapalenia naczyń, często z plamicą (siniaki i czerwone plamy) w obrębie kończyn oraz z innymi objawami niedotyczącymi skóry. W razie wystąpienia ciężkich reakcji alergicznych należy przerwać leczenie i starannie obserwować pacjenta.

Zaburzenia oka
Suchość oczu, zmętnienie rogówki, pogorszenie widzenia w ciemnościach i zapalenie rogówki na ogół ustępuje po przerwaniu leczenia. Notowano przypadki suchości oka, która nie ustępowała po zakończeniu leczenia. Suchość oczu można łagodzić, stosując maść nawilżającą do oczu albo produkt zastępujący łzy. Może wystąpić nietolerancja na soczewki kontaktowe, co może oznaczać, że podczas leczenia pacjent będzie musiał nosić okulary.

Opisywano ponadto niedowidzenie o zmroku, które u niektórych pacjentów pojawiało się nagle (patrz punkt 4.7). Pacjentów z zaburzeniami widzenia należy skierować do okulisty. Może być konieczne przerwanie stosowania izotretynoiny.

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej
Opisywano występowanie bólów mięśni, bólów stawów oraz zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej w surowicy krwi u pacjentów przyjmujących izotretynoinę, szczególnie u osób wykonujących intensywny wysiłek fizyczny (patrz punkt 4.8). W niektórych przypadkach może to prowadzić do potencjalnie zagrażającej życiu rabdomiolizy.

Po kilkuletnim stosowaniu izotretynoiny w bardzo dużych dawkach w leczeniu zaburzeń rogowacenia obserwowano zmiany kostne, w tym przedwczesne zarastanie chrząstek nasadowych, przerost kości i zwapnienia w ścięgnach i więzadłach. W tej grupie pacjentów stosowano na ogół znacznie większe dawki, dłuższy czas leczenia i większe dawki skumulowane, w porównaniu do stosowanych w leczeniu trądziku.

U pacjentów narażonych na izotretynoinę notowano zapalenie stawów krzyżowo-biodrowych. W celu odróżnienia zapalenia stawów krzyżowo-biodrowych od innych przyczyn bólu pleców, u pacjentów z klinicznymi objawami zapalenia stawów krzyżowo-biodrowych może być konieczna dalsza ocena obejmująca badania obrazowe, takie jak rezonans magnetyczny. W przypadkach odnotowanych po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu, objawy związane z zapaleniem stawów krzyżowo-biodrowych słabły po przerwaniu stosowania produktu leczniczego Isotretinoin Aristo i zastosowaniu odpowiedniego leczenia.

Łagodne nadciśnienie wewnątrzczaszkowe
Opisano przypadki łagodnego nadciśnienia wewnątrzczaszkowego, przy czym część dotyczyła pacjentów przyjmujących jednocześnie tetracykliny (patrz punkty 4.3 i 4.5). Objawy przedmiotowe i podmiotowe łagodnego nadciśnienia wewnątrzczaszkowego są następujące: ból głowy, nudności

i wymioty, zaburzenia widzenia i obrzęk tarczy nerwu wzrokowego. Pacjenci, u których wystąpi łagodne nadciśnienie wewnątrzczaszkowe, muszą natychmiast zaprzestać leczenia izotretynoiną.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych
Należy kontrolować aktywność enzymów wątrobowych przed leczeniem, po upływie 1 miesiąca po rozpoczęciu leczenia a następnie, co 3 miesiące, o ile nie będzie wskazań klinicznych do częstszego ich kontrolowania. Opisywano przemijające i odwracalne zwiększenie aktywności aminotransferaz. W wielu przypadkach wartości te mieściły się w zakresie prawidłowych wartości i podczas leczenia powracały do stanu początkowego. Gdyby jednak doszło do utrzymującego się i klinicznie istotnego zwiększenia aktywności aminotransferaz, należy rozważyć zmniejszenie dawki lub zaprzestanie leczenia izotretynoiną.

Niewydolność nerek
Zaburzenia czynności nerek i niewydolność nerek nie mają wpływu na właściwości farmakokinetyczne izotretynoiny. Dlatego też produkt leczniczy można stosować u pacjentów z niewydolnością nerek. Zaleca się jednak rozpoczynanie leczenia od mniejszej dawki i stopniowe zwiększanie jej do maksymalnej dawki tolerowanej przez pacjenta (patrz punkt 4.2).

Metabolizm lipidów
Należy kontrolować stężenia lipidów w surowicy (na czczo) przed leczeniem, po upływie 1 miesiąca po rozpoczęciu leczenia, a następnie, co 3 miesiące, o ile nie będzie wskazań klinicznych do częstszego ich kontrolowania. Zwiększone stężenia lipidów powracają na ogół do wartości prawidłowych po zmniejszeniu dawki lub zakończeniu terapii, może również wystąpić odpowiedź na zmianę diety.

Opisywano związek między stosowaniem izotretynoiny a zwiększeniem stężeń trójglicerydów w osoczu. Należy zaprzestać leczenia izotretynoiną, jeżeli nie udaje się ustabilizować hipertrójglicerydemii do osiągnięcia odpowiedniego stężenia trójglicerydów w osoczu lub kiedy występują objawy zapalenia trzustki (patrz punkt 4.8). Stężenia trójglicerydów ponad 800 mg/dl lub 9 mmol/l mogą wystąpić w przebiegu ostrego zapalenia trzustki, które może prowadzić do zgonu.

Zaburzenia żołądka i jelit
Stosowanie izotretynoiny wiązało się z wystąpieniem zapalnych chorób jelit (w tym choroby Leśniowskiego-Crohna) u pacjentów bez zaburzeń jelitowych w wywiadzie. W razie wystąpienia ciężkiej biegunki (krwotocznej) należy natychmiast zaprzestać leczenia izotretynoiną.

Pacjenci z grupy wysokiego ryzyka
U pacjentów z cukrzycą, otyłością, u alkoholików lub u pacjentów z zaburzeniami metabolizmu lipidów, leczonych izotretynoiną, może być konieczne częstsze kontrolowanie stężeń lipidów w surowicy i (lub) stężenia glukozy we krwi. Opisywano zwiększone stężenia glukozy we krwi na czczo oraz rozpoznano nowe przypadki cukrzycy w czasie leczenia izotretynoiną.

Produkt leczniczy Isotretinoin Aristo zawiera sorbitol.
Sorbitol jest źródłem fruktozy.
Produkt leczniczy Isotretinoin Aristo 10 mg zawiera 5,85 mg sorbitolu w każdej kapsułce.
Produkt leczniczy Isotretinoin Aristo 20 mg zawiera 14,43 mg sorbitolu w każdej kapsułce. Należy wziąć pod uwagę addytywne działanie podawanych jednocześnie produktów zawierających fruktozę (lub sorbitol) oraz pokarmu zawierającego fruktozę (lub sorbitol). Sorbitol zawarty w produkcie leczniczym może wpływać na biodostępność innych, podawanych równocześnie drogą doustną, produktów leczniczych.

Produkt leczniczy Isotretinoin Aristo zawiera olej sojowy.
Nie stosować w razie stwierdzonej nadwrażliwości na orzeszki ziemne albo soję.

Produkt leczniczy Isotretinoin Aristo zawiera glicerol.
Produkt leczniczy może powodować ból głowy, zaburzenia żołądkowe i biegunkę.

Produkt leczniczy Isotretinoin Aristo 10 mg zawiera czerwień koszenilową (E 124).
Produkt leczniczy Isotretinoin Aristo 20 mg zawiera żółcień pomarańczową FCF (E 110).
Produkt leczniczy może powodować reakcje alergiczne.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Ze względu na ryzyko hiperwitaminozy A pacjentom nie wolno jednocześnie przyjmować leków zawierających witaminę A.

Opisywano przypadki łagodnego nadciśnienia wewnątrzczaszkowego (rzekomy guz mózgu) podczas jednoczesnego stosowania izotretynoiny i tetracyklin. Dlatego należy unikać jednoczesnego stosowania izotretynoiny z tetracyklinami (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Należy unikać jednoczesnego stosowania izotretynoiny z podawanymi miejscowo lekami keratolitycznymi lub produktami złuszczającymi stosowanymi w leczeniu trądziku, ponieważ mogłoby wystąpić nadmierne podrażnienie skóry (patrz punkt 4.4).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża
Stosowanie produktu leczniczego Isotretinoin Aristo w okresie ciąży jest bezwzględnie przeciwwskazane (patrz punkty 4.3 i 4.4). Jeżeli pomimo zachowania wymaganych, wymienionych środków ostrożności w czasie stosowania izotretynoiny lub w ciągu miesiąca po zaprzestaniu jej przyjmowania pacjentka zajdzie w ciążę, istnieje duże ryzyko wystąpienia bardzo ciężkich wad rozwojowych u płodu.

Do wad rozwojowych, które są związane z ekspozycją na izotretynoinę należą wady ośrodkowego układu nerwowego (wodogłowie, wady rozwojowe móżdżku, małogłowie), zniekształcenia twarzy, rozszczep podniebienia, wady ucha zewnętrznego (brak ucha zewnętrznego, małe zewnętrzne przewody słuchowe lub ich brak), wady oka (małoocze), wady układu sercowo-naczyniowego (wady rozwojowe wspólnego pnia tętniczego, takie jak tetralogia Fallota, przełożenie wielkich naczyń, defekty przegrody), wady grasicy i przytarczyc. Ponadto, częściej występują poronienia samoistne.

Jeżeli podczas leczenia izotretynoiną kobieta zajdzie w ciążę, leczenie musi być przerwane. Pacjentkę należy skierować do lekarza specjalizującego się (lub mającego doświadczenie) w dziedzinie teratologii, w celu przeprowadzenia badań i uzyskania porady.

Karmienie piersią
Izotretynoina jest związkiem silnie lipofilnym, dlatego jest bardzo prawdopodobne, że przenika do mleka kobiecego.
Ze względu na ryzyko działań niepożądanych u matki i dziecka, stosowanie izotretynoiny w okresie karmienia piersią jest przeciwwskazane.

Płodność u mężczyzn
Izotretynoina przyjmowana w dawkach terapeutycznych przez mężczyzn nie ma wpływu na liczbę, ruchliwość i budowę plemników oraz nie ma szkodliwego wpływu na tworzenie się i rozwój zarodka.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Produkt leczniczy Isotretinoin Aristo może mieć potencjalny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn.

Podczas leczenia izotretynoiną w szeregu przypadków występowało osłabienie widzenia w nocy i w rzadkich przypadkach utrzymywało się po zakończeniu leczenia (patrz punkty 4.4 i 4.8). Ponieważ wystąpiło ono u niektórych pacjentów nagle, należy zwracać uwagę pacjentów na możliwość wystąpienia tego zaburzenia i ostrzec, aby zachowali ostrożność w czasie prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn.

Bardzo rzadko zgłaszano senność, zawroty głowy i zaburzenia widzenia. Należy ostrzec pacjentów, że w razie wystąpienia takich działań niepożądanych, nie należy prowadzić pojazdów, obsługiwać maszyn ani brać udziału w jakichkolwiek innych działaniach, w których objawy te mogą stawiać siebie lub innych w niebezpieczeństwie.

4.8 Działania niepożądane

Niektóre działania niepożądane izotretynoiny zależą od dawki. Działania niepożądane na ogół ustępują po zmianie dawki lub zaprzestaniu leczenia, niektóre mogą jednak utrzymywać się po zakończeniu leczenia. Do działań niepożądanych najczęściej zgłaszanych podczas stosowania izotretynoiny należą: suchość skóry, suchość błon śluzowych, np. warg (zapalenie warg), suchość błony śluzowej nosa (krwawienia z nosa), suchość oka (zapalenie spojówek).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych
W poniższej tabeli przedstawiono częstość występowania działań niepożądanych określonych w analizie zbiorczej z badań klinicznych z udziałem 824 pacjentów oraz danych uzyskanych po wprowadzeniu izotretynoiny do obrotu. Działania niepożądane są wymienione poniżej według klasyfikacji układów narządów MedDRA (SOC) i kategorii częstości występowania.
Kategoria częstości jest określana jako: bardzo często (≥1/10), często (≥1/100 do <1/10), niezbyt często (≥1/1000 do <1/100), rzadko (≥1/10 000 do <1/1000), bardzo rzadko (<1/10 000), częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).
W ramach każdej częstości i klasyfikacji układów i narządów, działania niepożądane zostały przedstawione w kolejności zmniejszonego nasilenia się zmian.+

Tabela 1: Tabelaryczna lista działań niepożądanych u pacjentów leczonych izotretynoiną

Klasyfikacja układów i narządów	**Bardzo często**	**Często**	**Rzadko**	**Bardzo rzadko**	**Częstość nieznana***
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze				Zakażenia (skóry i błon śluzowych) bakteriami Gram-dodatnimi	
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Małopłytkowość, niedokrwistość, nadpłytkowość podwyższone OB.	Neutropenia		Limfadenopatia	
Zaburzenia układu immunologicznego			Reakcje anafilaktyczne, nadwrażliwość, skórne reakcje alergiczne		
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania				Cukrzyca, hiperurykemia	
Zaburzenia psychiczne			Depresja, nasilenie objawów depresji, skłonność do agresji, lęk, zmiany nastroju	Samobójstwo, myśli samobójcze, próby samobójcze, zaburzenia psychotyczne, zaburzenia zachowania	

Zaburzenia układu nerwowego		Ból głowy		Łagodne nadciśnienie wewnątrzczaszkowe, drgawki, senność, zawroty głowy	
Zaburzenia oka	Zapalenie powiek, zapalenie spojówek, suche oko, podrażnienie oka			Niewyraźne widzenie, zaćma, ślepota barw (niedobór widzenia kolorów), nietolerancja soczewek kontaktowych, zmętnienie rogówki, pogorszenie widzenia w ciemności, zapalenie rogówki, tarcza zastoinowa (objaw łagodnego nadciśnienia wewnątrzczaszkowego), światłowstręt, zaburzenia widzenia	
Zaburzenia ucha i błędnika				Zaburzenie słuchu	
Zaburzenia naczyniowe				Zapalenie naczyń (na przykład zapalenie ziarniniakowe Wegenera, alergiczne zapalenie naczyń)	
Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia		Krwawienie z nosa, suchość błony śluzowej nosa, zapalenie jamy nosowo-gardłowej		Skurcz oskrzeli (szczególnie u pacjentów z astmą), chrypka	
Zaburzenia żołądka i jelit				Zapalenie okrężnicy, zapalenie jelita krętego, zapalenie trzustki, krwotoki żołądkowo-jelitowe, biegunka krwotoczna i choroba zapalna jelita, nudności, suchość gardła (patrz punkt. 4.4)	
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Zwiększenie aktywności aminotranferaz (patrz punkt. 4.4)			Zapalenie wątroby	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	świąd, wysypka rumieniowa, zapalenie skóry, zapalenie		Łysienie	Trądzik piorunujący, zaostrzenie trądziku (nawrót trądziku), rumień (twarzy),	Rumień wielopostaciowy, zespół Stevensa-Johnsona,

	czerwieni warg, suchość skóry, miejscowe złuszczanie się naskórka, nadwrażliwość skóry (ryzyko urazu w wyniku tarcia)			wysypka, zaburzenia włosów, hirsutyzm, dystrofia paznokci, zanokcica, reakcje nadwrażliwości na światło, ziarniniak ropotwórczy, przebarwienia skóry, zwiększona potliwość	toksyczno-rozpływna martwica naskórka
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bóle stawów, bóle mięśni, ból pleców (szczególnie u dzieci i młodzieży)			Zapalenie stawów, wapnica (zwapnienie więzadeł i ścięgien), przedwczesne zrastanie nasad kości długich, wyrośle kostne (hiperostoza), zmniejszenie gęstości kości, zapalenie ścięgien	Rabdomioliza Zapalenie stawów krzyżowo-biodrowych
Zaburzenia nerek i dróg moczowych				Zapalenie kłębuszkowe nerek	Zapalenie cewki moczowej
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi					Zaburzenia czynności seksualnych, w tym zaburzenia erekcji i zmniejszenie libido, ginekomastia, suchość pochwy i sromu
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania				Nadmierne tworzenie się ziarniny, złe samopoczucie	
Nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych	Zwiększenie stężenia trójglicerydów we krwi, zmniejszenie stężenia lipoprotein o dużej gęstości	Zwiększenie stężenia cholesterolu we krwi, zwiększenie stężenia glukozy we krwi, krwiomocz, białkomocz		Zwiększenie aktywności kinazy fosfokreatynowej we krwi	

* częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych

<u>Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych</u>
Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania

Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych:
Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: + 48 22 49-21-301, fax: + 48 22 49-21-309,
strona internetowa: https://smz.ezdrowie.gov.pl
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Izotretynoina jest pochodną witaminy A. Toksyczność ostra izotretynoiny jest niewielka, jednak po przypadkowym przedawkowaniu produktu leczniczego mogą wystąpić objawy hiperwitaminozy A. Objawami ostrego działania toksycznego witaminy A są silne bóle głowy, nudności i wymioty, senność, drażliwość i świąd. Objawy przedmiotowe i podmiotowe przypadkowego lub umyślnego przedawkowania izotretynoiny byłyby podobne. Należy się spodziewać, że objawy przedawkowania są odwracalne i ustępują bez konieczności leczenia.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwtrądzikowe do stosowania ogólnego, kod ATC: D10 B A01.

Mechanizm działania
Izotretynoina jest stereoizomerem kwasu all-trans-retynowego (tretynoiny).
Dokładny mechanizm działania izotretynoiny nie został jeszcze szczegółowo wyjaśniony. Stwierdzono jednak, że poprawa obrazu klinicznego w przebiegu ciężkiego trądziku jest związana z hamowaniem aktywności gruczołów łojowych oraz histologicznie potwierdzonym zmniejszeniem gruczołów łojowych. Ponadto stwierdzono, że izotretynoina działa przeciwzapalnie na skórę.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania
Nadmierne rogowacenie nabłonkowej wyściółki cebulek włosowych i gruczołów łojowych prowadzi do łuszczenia się korneocytów do przewodu kanalika oraz jego zablokowania przez keratynę i nadmierną ilość łoju. W wyniku tego dochodzi do powstania zaskórników i ostatecznie zmian zapalnych. Izotretynoina hamuje proliferację komórek łojowych i w przebiegu trądziku działa w taki sposób, że odtwarza prawidłowy proces różnicowania się tych komórek. Łój jest głównym substratem sprzyjającym rozwojowi bakterii *Propionibacterium acnes*. Zmniejszenie jego wydzielania hamuje więc namnażanie się bakterii w obrębie kanalika wyprowadzającego gruczołu łojowego.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie
Wchłanianie izotretynoiny z przewodu pokarmowego jest zmienne i liniowo zależne od dawki w zakresie wartości terapeutycznych. Nie określono całkowitej biodostępności izotretynoiny, gdyż nie ma postaci dożylnej leku przeznaczonej do stosowania u ludzi, jednak ekstrapolacja wyników uzyskanych w doświadczeniach na psach wskazuje na niewielką i zmienną układową biodostępność. Biodostępność produktu leczniczego, gdy jest podawany z pokarmem, jest dwa razy większa niż jego biodostępność, gdy jest podawany na czczo.

Dystrybucja
Izotretynoina w znacznym stopniu wiąże się z białkami osocza, głównie z albuminami (99,9%). Nie określono objętości dystrybucji izotretynoiny u człowieka, ponieważ nie ma postaci dożylnej izotretynoiny przeznaczonej do stosowania u ludzi. Jest niewiele danych dotyczących dystrybucji izotretynoiny do tkanek u ludzi. Stężenia izotretynoiny w naskórku są o połowę mniejsze niż w surowicy krwi. Ze względu na słabą penetrację izotretynoiny do krwinek czerwonych, stężenie izotretynoiny w osoczu krwi jest około 1,7 razy większe niż w pełnej krwi.

Metabolizm
Po podaniu doustnym izotretynoiny w osoczu krwi wyodrębniono trzy główne metabolity: 4-oksoizotretynoinę, tretynoinę (kwas all-trans-retynowy) i 4-oksotretynoinę. W szeregu badań *in vitro* wykazano aktywność biologiczną tych metabolitów. W badaniu klinicznym wykazano, że 4-oksoizotretynoina jest istotnym elementem aktywności izotretynoiny (zmniejszenie wydzielania łoju, pomimo tego, że nie ma wpływu na stężenie izotretynoiny i tretynoiny w osoczu). Do innych, mniej ważnych metabolitów, należą glukuronidy. Głównym metabolitem jest 4-oksoizotretynoina, której stężenie w osoczu w stanie równowagi stężeń jest 2,5 razy większe niż stężenie substancji macierzystej.

Metabolizm tretynoiny jest związany z metabolizmem izotretynoiny, ponieważ izotretynoina i tretynoina (kwas all-trans-retynowy) ulegają wzajemnym odwracalnym przemianom jedna w drugą (interkonwersja). Szacuje się, że 20%-30% dawki izotretynoiny ulega izomeryzacji.

Krążenie jelitowo-wątrobowe przypuszczalnie ma duże znaczenie w farmakokinetyce izotretynoiny u ludzi. Badania metabolizmu *in vitro* wskazują, że w metabolizmie izotretynoiny do 4-oksoizotretynoiny i tretynoiny uczestniczy szereg enzymów CYP. Wydaje się, że żaden enzym nie odgrywa dominującej roli. Izotretynoina i jej metabolity nie mają istotnego wpływu na aktywność CYP.

Eliminacja
Po podaniu doustnym izotretynoiny znakowanej radioizotopem, podobne części dawki wykrywano w moczu i kale. Po podaniu doustnym izotretynoiny okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji w postaci niezmienionej u pacjentów z trądzikiem wynosił średnio 19 godzin. Okres półtrwania 4-oksoizotretynoiny w końcowej fazie eliminacji jest dłuższy, wynosi średnio 29 godzin.

Izotretynoina jest retynoidem występującym fizjologicznie. Po upływie dwóch tygodni po zakończeniu leczenia izotretynoiną uzyskuje się stężenia właściwe dla endogennych retynoidów.

Farmakokinetyka produktu leczniczego w szczególnych grupach pacjentów
Stosowanie izotretynoiny u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby jest przeciwwskazane, dlatego dostępne są ograniczone dane o właściwościach farmakokinetycznych produktu leczniczego w tej populacji pacjentów. Niewydolność nerek nie prowadzi do istotnego zmniejszenia klirensu osoczowego izotretynoiny ani 4-oksoizotretynoiny.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Toksyczność ostra
Toksyczność ostrą po podaniu doustnym izotretynoiny badano na różnych gatunkach zwierząt. U królików LD_{50} wynosiła około 2000 mg/kg mc., u myszy – około 3000 mg/kg mc., a u szczurów ponad 4000 mg/kg mc.

Toksyczność przewlekła
Długotrwałe badanie na szczurach trwające ponad 2 lata (w którym izotretynoinę podawano w dawkach 2, 8 i 32 mg/kg mc. na dobę) wykazało występowanie częściowego wypadania włosów i zwiększenie stężeń trójglicerydów w osoczu krwi u szczurów, którym podawano większe dawki leku. Rodzaje i częstość występowania działań niepożądanych izotretynoiny są u gryzoni podobne do działań niepożądanych witaminy A. Nie obserwuje się jednak takich masywnych zwapnień tkanek i narządów, jak u szczurów, którym podawano witaminę A. Zmiany w komórkach wątrobowych, obserwowane podczas stosowania witaminy A nie występują podczas stosowania izotretynoiny.

Wszystkie działania niepożądane, stanowiące zespół hiperwitaminozy A, ustępują samoistnie po zakończeniu leczenia izotretynoiną. Nawet zwierzęta doświadczalne, których stan ogólny był zły, w ciągu 1–2 tygodni w większości wyzdrowiały.

Działanie teratogenne

Podobnie jak w przypadku innych pochodnych witaminy A, w badaniach na zwierzętach wykazano, że izotretynoina działa teratogennie i embriotoksycznie.

Ze względu na działanie teratogenne izotretynoiny, jej stosowanie u kobiet w wieku rozrodczym wiąże się z konsekwencjami terapeutycznymi (patrz punkty 4.3, 4.4 oraz 4.6).

Wpływ na płodność u mężczyzn
Izotretynoina przyjmowana w dawkach terapeutycznych przez mężczyzn nie ma wpływu na liczbę, ruchliwość i budowę plemników oraz nie ma szkodliwego wpływu na tworzenie się i rozwój zarodka.

Działanie mutagenne
W badaniach *in vitro* oraz *in vivo* na zwierzętach okazało się, że izotretynoina nie ma działania mutagennego ani rakotwórczego.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Isotretinoin Aristo, 10 mg:
All-rac-α-tokoferylu octan (E 307)
Olej sojowy, uwodorniony
Olej roślinny uwodorniony (sojowy, typ II)
Olej sojowy rafinowany
Wosk pszczeli, żółty
Otoczka kapsułki:
Żelatyna
Glicerol
Sorbitol ciekły, częściowo odwodniony
Tytanu dwutlenek (E 171)
Błękit patentowy V (E 131)
Czerwień koszenilowa (E 124)
Woda oczyszczona

Isotretinoin Aristo, 20 mg:
All-rac-α-tokoferylu octan (E 307)
Olej sojowy, uwodorniony
Olej roślinny uwodorniony (sojowy, typ II)
Olej sojowy rafinowany
Wosk pszczeli, żółty
Otoczka kapsułki:
Żelatyna
Glicerol
Sorbitol ciekły, częściowo odwodniony
Tytanu dwutlenek (E 171)
Żółcień pomarańczowa FCF (E 110)
Woda oczyszczona

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister PVC/TE/PVDC/Aluminium, w tekturowym pudełku.

Wielkość opakowania:
Isotretinoin Aristo, 10 mg: 30, 120 kapsułek, miękkich
Isotretinoin Aristo, 20 mg: 30, 60, 120 kapsułek, miękkich

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane kapsułki produktu leczniczego Isotretinoin Aristo należy zwrócić farmaceucie.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Aristo Pharma Sp. z o.o.
ul. Baletowa 30
02-867 Warszawa

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Isotretinoin Aristo, 10 mg: 27525
Isotretinoin Aristo, 20 mg: 27526

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 06.12.2022

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

styczeń 2024