

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Axotret, 10 mg, kapsułki miękkie

Axotret, 20 mg, kapsułki miękkie

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Axotret, 10 mg: 1 kapsułka, miękka zawiera 10 mg izotretynoiny (*Isotretinoinum*).

Axotret, 20 mg: 1 kapsułka, miękka zawiera 20 mg izotretynoiny (*Isotretinoinum*).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułki, miękkie

Axotret, 10 mg: jasnoróżowe nieprzezroczyste kapsułki żelatynowe o owalnym kształcie, z napisem 'RR' nadrukowanym atramentem, zawierające pomarańczowo-żółtą oleistą ciecz.

Axotret, 20 mg: kasztanowe nieprzezroczyste kapsułki żelatynowe o owalnym kształcie, z napisem 'RR' nadrukowanym atramentem, zawierające pomarańczowo-żółtą oleistą ciecz.

4. SZCZEGÓLNE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Izotretynoinę może przepisywać jedynie lekarz dermatolog mający doświadczenie w stosowaniu działających ogólnie retinoidów w przebiegu ciężkich postaci trądziku i 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.

Dorośli, w tym młodzież i osoby w podeszłym wieku

Leczenie izotretynołą należy rozpoczynać od dawki 0,5 mg/kg masy ciała (mc.) na dobę. Odpowiedź na leczenie izotretynołą 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. 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.

Stosowanie u pacjentów z ciężką niewydolnością 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).

Stosowanie u dzieci

Izotretynoina nie jest wskazana w leczeniu trądziku przed okresem dojrzewania i nie zaleca się jej stosowania u dzieci poniżej 12 lat.

Stosowanie u pacjentów nietolerujących 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

Nadwrażliwość na substancję czynną, olej sojowy (orzeszki ziemne lub soję) lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Izotretynoina jest przeciwwskazana u kobiet w ciąży i karmiących piersią (patrz punkt 4.4 i 4.6).

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

Izotretynoina jest również przeciwwskazana 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

Axotret jest lekiem o silnym działaniu teratogennym u ludzi powodującym często występujące ciężkie i zagrażające życiu wady wrodzone.

Axotret 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) odporne 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 poświadczona, 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 izotretynołą, 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 izotretynołą, 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 izotretynołą.

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

Miesiąc po zakończeniu leczenia, u kobiet należy wykonać końcowy test ciążowy.

Ograniczenia dotyczące przepisywania i wydawania produktu leczniczego

Kobietom w wieku rozrodczym należy optymalnie przepisywać produkt leczniczy Axotret w ilości ograniczonej do 30 dni leczenia, w celu zapewnienia regularnego odbywania wizyt kontrolnych, w tym testów ciążowych i monitorowania. Najlepiej, aby wykonanie testu ciążowego, wypisanie recepty i zrealizowanie recepty na produkt leczniczy Axotret nastąpiło tego samego dnia. 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 produkt leczniczy Axotret zawarty w spermie pacjentów leczonych produktem leczniczym Axotret 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 farmaceutyczne po zakończeniu leczenia.

Pacjenci nie powinni być dawcami krwi w trakcie terapii i przez 1 miesiąc po zaprzestaniu przyjmowania produktu leczniczego Axotret, 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 ciążyowych.

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 izotretynołą (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, co najmniej o wartości 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 izotretynołą należy zaniechać depilacji z użyciem wosku, z uwagi na ryzyko zerwania naskórka.

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

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

W związku z leczeniem produktem leczniczym Axotret zgłaszano przypadki rumienia wielopostaciowego (EM), zespołu Stevensa-Johnsona (SJS), toksycznej martwicy naskórka (TEN) i ostrej uogólnionej osutki krostkowej (AGEP), które mogą zagrażać życiu lub zakończyć się zgonem (patrz punkt 4.8).

Pacjentów należy poinformować o przedmiotowych i podmiotowych objawach ciężkich skórnych zdarzeń niepożądanych. Pacjenci powinni natychmiast zgłosić się do lekarza w przypadku zaobserwowania jakichkolwiek objawów przedmiotowych lub podmiotowych wskazujących na te reakcje.

W przypadku wystąpienia przedmiotowych i podmiotowych objawów sugerujących te reakcje, produkt leczniczy Axotret należy natychmiast odstawić i rozważyć leczenie alternatywne (w razie potrzeby).

Jeśli u pacjenta wystąpiła ciężka skórna reakcja niepożądana, taka jak SJS, TEN lub AGEP, lub w związku ze stosowaniem produktu leczniczego Axotret, u tego pacjenta leczenia produktem leczniczym Axotret nie należy wznawiać w żadnym momencie.

Reakcje alergiczne

Opisywano rzadkie przypadki reakcji anafilaktycznych, w niektórych przypadkach po uprzednim miejscowym stosowaniu retinoidów. Niezbyt często zgłaszano skórne reakcje alergiczne. Donoszono o ciężkich przypadkach alergicznego zapalenia naczyń, często z płamicą (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 pojawiała 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).

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 do obrotu, objawy związane z zapaleniem stawów krzyżowo-biodrowych słabły po przerwaniu stosowania produktu leczniczego Axotret 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 pojawia się 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 Axotret zawiera małe ilości etanolu (alkoholu), mniej niż 100 mg na dawkę. Produkt leczniczy Axotret zawiera olej sojowy. Nie stosować w razie stwierdzonej nadwrażliwości na orzeszki ziemne albo soję.

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 złuszczącymi stosowanymi w leczeniu trądziku, ponieważ mogłoby wystąpić nadmierne podrażnienie skóry (patrz punkt 4.4).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Izotretynoina stosowana w czasie ciąży powoduje ciężkie wady wrodzone.

Produkt leczniczy Axotret jest przeciwwskazany (patrz punkt 4.3 i 4.4) w okresie ciąży. Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną antykoncepcję w czasie (oraz w ciągu jednego miesiąca po zakończeniu) leczenia.

Stosowanie izotretynoiny w okresie ciąży jest bezwzględnie przeciwwskazane (patrz punkt 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/zniekształcenia mózdzku, małogłowie), zniekształcenia twarzy, rozszczep podniebienia, wady ucha zewnętrznego (brak ucha zewnętrznego, małe zewnętrzne przewody słuchowe lub ich brak), wady oka (małocze), 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 izotretynołą 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.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Podczas leczenia izotretynołą w szeregu przypadków występowało osłabienie widzenia w nocy, które 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 obsługiwanie maszyn.

Senność, zawroty głowy i zaburzenia widzenia obserwowano bardzo rzadko. Pacjentów należy ostrzec, że w przypadku wystąpienia powyższych objawów, nie powinni prowadzić pojazdów ani uczestniczyć w innych aktywnościach, gdzie mogliby narazić siebie lub innych na niebezpieczeństwo.

4.8 Działania niepożądane

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

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze:	
Bardzo rzadko ($\leq 1/10\ 000$)	zakażenia (skóry i błon śluzowych) wywołane przez bakterie Gram-dodatnie
Zaburzenia krwi i układu chłonnego:	
Bardzo często ($\geq 1/10$)	niedokrwistość, przyspieszone OB, małopłytkowość, nadpłytkowość
Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	neutropenia
Bardzo rzadko ($\leq 1/10\ 000$)	limfadenopatia
Zaburzenia układu immunologicznego:	
Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$)	alergiczne reakcje skórne, reakcje anafilaktyczne, nadwrażliwość
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania:	
Bardzo rzadko ($\leq 1/10\ 000$)	cukrzyca, hiperurykemia
Zaburzenia psychiczne:	
Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$)	depresja, nasilenie objawów depresji, skłonność do agresji, lęk, zmiany nastroju
Bardzo rzadko ($\leq 1/10\ 000$)	samobójstwo, próby samobójcze, myśli samobójcze, zaburzenia psychotyczne, zaburzenia zachowania
Zaburzenia układu nerwowego:	
Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	ból głowy
Bardzo rzadko ($\leq 1/10\ 000$)	łagodne nadciśnienie wewnątrzczaszkowe, drgawki, senność, zawroty głowy
Zaburzenia oka:	
Bardzo często ($\geq 1/10$)	zapalenie powiek, zapalenie spojówek, suchość oka, podrażnienie oka
Bardzo rzadko ($\leq 1/10\ 000$)	nieostre widzenie, zaćma, ślepotą barw (zaburzenia widzenia barw), nietolerancja soczewek kontaktowych, zmętnienie rogówki, pogorszenie widzenia w ciemności, zapalenie rogówki, obrzęk tarczy nerwu wzrokowego (objaw łagodnego nadciśnienia wewnątrzczaszkowego), światłowstręt, zaburzenia widzenia
Zaburzenia ucha i błędnika:	
Bardzo rzadko ($\leq 1/10\ 000$)	zaburzenia słuchu
Zaburzenia naczyniowe:	
Bardzo rzadko ($\leq 1/10\ 000$)	zapalenie naczyń (np. ziarniniak Wegenera, alergiczne zapalenie naczyń)
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia:	
Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	krwawienia z nosa, suchość błony śluzowej nosa, zapalenie

	jamy nosowo-gardłowej
Bardzo rzadko ($\leq 1/10\ 000$)	skurcz oskrzeli (szczególnie u pacjentów chorych na astmę), chrypka
Zaburzenia żołądka i jelit:	
Bardzo rzadko ($\leq 1/10\ 000$)	zapalenie okrężnicy, zapalenie jelita krętego, suchość błony śluzowej gardła, krwotok z przewodu pokarmowego, biegunka krwotoczna i choroba zapalna jelit, nudności, zapalenie trzustki (patrz: punkt 4.4)
Częstość nieznana*	szczelina odbytu
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:	
Bardzo często ($\geq 1/10$)	zwiększona aktywność aminotransferaz (patrz: punkt 4.4)
Bardzo rzadko ($\leq 1/10\ 000$)	zapalenie wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:	
Bardzo często ($\geq 1/10$)	zapalenie czerwieni warg, zapalenie skóry, suchość skóry, miejscowe złuszczenie skóry, świąd, wysypka rumieniowa, kruchość skóry (ryzyko urazu w wyniku tarcia)
Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$)	łysienie
Bardzo rzadko ($\leq 1/10\ 000$)	trądzik piorunujący, zaostrzenie objawów trądziku (nawrót trądziku), rumień (twarzy), wykwity, zaburzenia włosów, hirsutyzm, dystrofia paznokci, zanokcica, reakcje nadwrażliwości na światło, ziarniniak ropotwórczy, przebarwienie skóry, zwiększona potliwość
Częstość nieznana*	rumień wielopostaciowy, zespół Stevensa-Johnsona, toksyczno-rozplywna martwica naskórka; ciężka wysypka skórna (rumień wielopostaciowy) pojawiająca się początkowo jako okrągłe plamy często z pęcherzykiem w środku, zwykle na ramionach i rękach lub nogach i stopach, ale może dotyczyć także wszystkich części ciała; ostra uogólniona osutka krostkowa (AGEP) <i>Jeśli wysypka się rozwinie, pacjent powinien przerwać leczenie produktem leczniczym Axotret i skontaktować się z lekarzem.</i>
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej:	
Bardzo często ($\geq 1/10$)	bóle stawów, bóle mięśni, bóle pleców (zwłaszcza u dzieci i młodzieży)
Bardzo rzadko ($\leq 1/10\ 000$)	zapalenie stawów, wapnica (zwapnienia więzadeł i ścięgien), przedwczesne kostnienie chrząstek nasadowych, wyrośle kostne (nadmierne kostnienie), zmniejszenie gęstości kości, zapalenie ścięgien, rądomioliza
Częstość nieznana*	zapalenie stawów krzyżowo-biodrowych
Zaburzenia nerek i dróg moczowych:	
Bardzo rzadko ($\leq 1/10\ 000$)	kłębuszkowe zapalenie nerek
Częstość nieznana*	zapalenie cewki moczowej
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi:	
Częstość nieznana*	zaburzenia czynności seksualnych, w tym zaburzenia erekcji i zmniejszenie libido, ginekomastia, suchość pochwy i sromu
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:	
Bardzo rzadko ($\leq 1/10\ 000$)	nadmierne tworzenie ziarniny, złe samopoczucie
Badania diagnostyczne:	

Bardzo często ($\geq 1/10$)	zwiększone stężenie trójglicerydów w surowicy krwi, zmniejszone stężenie lipoprotein o dużej gęstości
Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	zwiększone stężenie cholesterolu w surowicy krwi, zwiększone stężenie glukozy we krwi, krwimocz, białkomocz
Bardzo rzadko ($\leq 1/10\ 000$)	zwiększona aktywność fosfokinazy kreatynowej we krwi

* częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych

Występowanie działań niepożądanych zostało wyliczone nad podstawie danych z badań klinicznych obejmujących 842 pacjentów i z badań w prowadzeniu izotretynoiny do obrotu.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

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 stereoisomerem 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 dożylnego 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 dożylnego 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 łożu, 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.

Krażenie 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 izotretynoina 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 LD₅₀ 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 teratogenie 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

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

Uwodorniony olej sojowy
Uwodorniony olej roślinny
Wosk pszczeli biały
Disodu edetynian
Butylohydroksyanizol
Olej sojowy rafinowany

Otoczka (tylko dla Axotret, 10 mg):

Żelatyna
Glicerol
Żelaza tlenek czerwony (E172)
Tytanu dwutlenek (E171)
Woda oczyszczona

Otoczka (tylko dla Axotret, 20 mg):

Żelatyna
Glicerol
Czerwień allura (E129)
Błękit brylantowy (E133)
Tytanu dwutlenek (E171)
Woda oczyszczona

Atrament do nadruku:

Szelak
Żelaza tlenek czarny (E172)
N-butanol
Glikol propylenowy
Izopropanol
Amonu wodorotlenek

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.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Opakowanie bezpośrednie:

Blister PVC/PVDC/PE/PP/Aluminium, w tekturowym pudełku.

Blister PVC/PVDC/PE/Aluminium/P/SL, w tekturowym pudełku.

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

Wielkość opakowania:

30 lub 60 kapsułek, miękkich, umieszczonych w tekturowym pudełku.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Po zakończeniu leczenia, wszystkie pozostałe kapsułki należy usuwać zgodnie z miejscowymi przepisami.

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

Axotret, 10 mg: 11318
Axotret, 20 mg: 11319

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 30.04.2004
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 12.06.2014

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**