

Souhrn údajů o přípravku

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Aknenormin 10 mg měkké tobolky

Aknenormin 20 mg měkké tobolky

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Aknenormin 10 mg měkké tobolky: Jedna měkká tobolka obsahuje 10 mg isotretinoinu. Aknenormin 20 mg měkké tobolky: Jedna měkká tobolka obsahuje 20 mg isotretinoinu.

Pomocné látky se známým účinkem

Přípravek Aknenormin 10 mg měkké tobolky obsahuje 132,8 mg čištěného sójového oleje, 7,7 mg částečně hydrogenovaného sójového oleje, 5,3 mg sorbitolu a 0,0026 mg Ponceau 4R.

Přípravek Aknenormin 20 mg měkké tobolky obsahuje 265,6 mg čištěného sójového oleje, 15,4 mg částečně hydrogenovaného sójového oleje, 17,0 mg sorbitolu a 0,34 mg Ponceau 4R.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Měkké tobolky

Vzhled tobolek:

Aknenormin 10 mg: světle fialové podlouhlé měkké želatinové tobolky, obsahující žlutou/oranžovou neprůhlednou viskózní tekutinu.

Aknenormin 20 mg: kaštanově hnědé podlouhlé měkké želatinové tobolky, obsahující žlutou/oranžovou 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 smí být předepsán pouze lékařem se zkušenostmi s podáváním systémových retinoidů k léčbě těžkého akné, který je plně obeznámen s riziky terapie isotretinoinem a s potřebami kontroly během terapie, nebo pod dohledem takového lékaře.

Tobolky se užívají jednou nebo dvakrát denně při jídle.

Dospělí včetně dospívajících i starších osob:

Léčba isotretinoinem by měla 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 vymizení projevů a možnost recidivy souvisí více s podanou celkovou dávkou než s délkou léčby nebo denní dávkou. Ukázalo se, že při překročení kumulativní léčebné dávky 120-150 mg/kg nelze očekávat žádný další významný účinek.

Délka léčby závisí na individuální denní dávce. Pro docílení vymizení projevů obvykle postačuje doba léčby 16-24 týdnů.

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

Pacienti s těžkou nedostatečností ledvin

U pacientů s těžkou insuficiencí ledvin by měla léčba začínat s nižší dávkou (např. 10 mg/den). Dávka by se potom měla zvyšovat až na 1 mg/kg/den nebo až na maximální dávku, kterou pacient snese (viz bod 4.4 “Zvláštní upozornění a opatření pro použití”).

Pediatrická populace

Isotretinoin není indikován pro léčbu prepubertálního akné a nedoporučuje se pro pacienty do 12 let.

Pacienti s nesnášenlivostí

U pacientů s vysokou nesnášenlivostí 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 by měla léčba pokračovat obvyklým způsobem s nejvyšší dávkou, která je ještě tolerována.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku, Ponceau 4R (E 124), arašídý nebo sóju nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Isotretinoin je kontraindikován u těhotných a kojících žen. (viz bod 4.6 “Fertilita, těhotenství a kojení”).

Isotretinoin je kontraindikován u žen ve fertilním věku, pokud nejsou splněny všechny podmínky programu prevence početí (viz bod 4.4 “Zvláštní upozornění a opatření pro použití”).

Isotretinoin je kromě toho kontraindikován u pacientů

- s jaterní insuficiencí
- se silně zvýšenými hodnotami tuků v krvi
- s hypervitaminózou A
- s hypersenzitivitou na isotretinoin, sójový olej, sóju nebo arašídý nebo některou z pomocných látek

- při současné léčbě tetracykliny (viz bod 4.5 “Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce”)

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Teratogenní účinky

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

Aknenormin 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, jestliže nejsou splněny všechny následující podmínky programu prevence početí:

- Žena trpí těžkým akné (jako je acne nodularis nebo acne conglobata či akné s nebezpečím vzniku trvalých jizev), které odolává adekvátní standardní léčbě systémovými antibiotiky a lokální léčbě (viz bod 4.1 „Terapeutické indikace”).
- 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 používáním 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 přípravkem obsahujícím isotretinoin 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 obsahujícího isotretinoin v ideálním případě přesáhnout 30 dní léčby, aby se zajistilo pravidelné sledování včetně těhotenských testů. Těhotenský test, předepsání přípravku s obsahem isotretinoinu 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 Aknenormin obsahující isotretinoin není tak vysoká, aby ji bylo možno dávat do souvislosti s teratogenními účinky přípravku Aknenormin s obsahem isotretinoinu. Mužské pacienty je nutné upozornit, že přípravek 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 Aknenormin nesmí pacienti darovat krev vzhledem k potenciálnímu riziku pro plod těhotných žen, kterým by byla transfuze podána.

Edukační materiály

Z důvodu zamezení možnosti expozice plodu isotretinoinem poskytne držitel rozhodnutí o registraci předepisujícím lékařům, lékárníkům a pacientům edukační materiály obsahující upozornění na očekávané teratogenní účinky přípravku obsahujícího isotretinoin, 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 existujících depresí, sklony k agresivitě, poruchy nálady, psychotické symptomy a velmi vzácně suicidální 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 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 podkoží

Na počátku léčby jsou příležitostně pozorovány akutní exacerbace akné, tyto však zpravidla při pokračující terapii odezní, obvykle do 7 – 10 dnů, a nevyžadují úpravu dávky.

Mělo by se zamezit expozici intenzivnímu slunečnímu záření nebo UV-záření. V případě potřeby by měl být používán prostředek na ochranu proti slunečnímu záření s vysokým ochranným faktorem, alespoň SPF 15.

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

Je třeba se vyvarovat současného podávání isotretinoinu s místními keratolytiky nebo se slupovacími přípravky k léčbě akné, neboť může ve zvýšené míře dojít k lokálnímu podráždění.

V souvislosti s léčbou přípravkem Aknenormin byly hlášeny případy erythema multiforme (EM), Stevensova-Johnsonova syndromu (SJS), toxické epidermální nekrolýzy (TEN) a akutní

generalizované exantematózní pustulózy (AGEP), které mohou být život ohrožující nebo fatální (viz bod 4.8).

Pacienti mají být informováni o známkách a příznacích závažných kožních nežádoucích účinků a pokud pozorují jakékoli indikativní známky nebo příznaky, mají ihned vyhledat lékařskou pomoc.

Pokud se objeví známky a příznaky naznačující tyto účinky, musí být přípravek Aknenormin okamžitě vysazen a zvážena alternativní léčba (podle potřeby). Pokud se u pacienta rozvinul závažný kožní nežádoucí účinek, jako např. SJS, TEN nebo AGEP nebo pokud se u něj objevil při užívání přípravku Aknenormin, nesmí být léčba přípravkem Aknenormin u tohoto pacienta v žádném případě znovu zahájena.

Pacienti mají být informováni, aby od počátku léčby používali pro ošetřování pokožky zvlhčující mast nebo krém a balzám na rty, neboť lze očekávat, že isotretinoin bude vysušovat kůži a rty.

Poruchy oka

Suché oči, zákal rohovky, šeroslepost a keratitida po vysazení léčby obvykle odezní. Byly hlášeny případy suchosti očí, která po vysazení přípravku neodezněla. Suché oči lze zvlhčit aplikací oční masti nebo použitím lubrikačních očních kapek – umělých slz. Může docházet k nesnášenlivosti kontaktních čoček, což může pro pacienta znamenat, že během terapie bude muset nosit brýle.

Kromě toho byly hlášeny případy šerosleposti, která se u některých pacientů vyskytla náhle (viz bod 4.7 “Účinky na schopnost řídit motorová vozidla a obsluhovat stroje”). Pacienti, u nichž se vyskytnou oční poruchy, by měli být odesláni na vyšetření k očnímu lékaři. Může se stát, že bude nutné užívání isotretinoinu ukončit.

Poruchy pohybového systému 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. Závažné zvýšení hodnot CPK může být projevem rabdomyolýzy (viz bod 4.8 “Nežádoucí účinky”).

Jelikož Aknenormin zřejmě má synergistický účinek na CPK, pacienti, kteří intenzivně sportují, by si měli být zvláště vědomi rizika rabdomyolýzy. Mezi varovné příznaky může patřit svalová bolest, tmavé zbarvení moči a slabost. Ke snížení rizika nežádoucích účinků na svaly je třeba se během léčby přípravkem Aknenormin vyhnout intenzivním sportovním aktivitám. Lékaři by měli Aknenormin předepisovat s opatrností u pacientů, kteří souběžně užívají léky s mytoxickým potenciálem, např. inhibitory HMG-CoA reductázy (statiny), kortikosteroidy, kolchicin a penicilamin, a u pacientů s nadměrnou konzumací alkoholu.

U pacientů se zvýšeným rizikem nežádoucích účinků na svaly by měly být hodnoty CPK kontrolovány během pravidelných krevních testů, a to v blízké časové spojitosti s fyzickou aktivitou u pacientů, kteří intenzivně sportují. V případě závažného zvýšení CPK by měla být léčba přípravkem Aknenormin ukončena.

Kostní změny včetně předčasného uzavření epifýzy, hyperostózy a kalcifikace šlach a vazů byly pozorovány po několikaletém užívání ve velmi vysokých dávkách při léčbě keratinizačních poruch. Úroveň dávkování, doba léčby a kumulativní celková dávka u těchto pacientů byla obecně mnohem vyšší, než je doporučená dávka k léčbě 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 Aknenormin a odpovídající léčbě ke zlepšení sakroileitidy.

Benigní intrakraniální hypertenze

Byly hlášeny případy benigní intrakraniální hypertenze, v některých případech byly současně užity tetracykliny (viz bod 4.3 “Kontraindikace” a 4.5 “Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce”). Příznaky a symptomy benigní intrakraniální hypertenze jsou bolesti hlavy, nauzea a zvracení, poruchy vidění a edém papily. Pacienti, u kterých dojde k benigní intrakraniální hypertenzi, musí léčbu isotretinoinem neprodleně přerušit.

Poruchy jater a žlučových cest

Jaterní enzymy se musí zkontrolovat před léčbou, 1 měsíc po zahájení léčby a následně v 3-měsíčních intervalech, pokud není indikována jejich častější kontrola. Byly hlášeny případy přechodného a reverzibilního zvýšení transamináz. 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 transamináz, mělo by se zvážit snížení dávky nebo vysazení léčby.

Ledvinová insuficience

Ledvinová insuficience a selhání funkce ledvin nemá vliv na farmakokinetiku isotretinoinu. Pacientům s insuficiencí ledvin je tedy možné podávat isotretinoin. Doporučuje se však, aby pacienti začali s nízkou dávkou a dávka se postupně zvýšila až na maximální ještě tolerovanou dávku (viz bod 4.2 “Dávkování a způsob podání”).

Metabolizmus tuků

Před léčbou, 1 měsíc po zahájení léčby a následně v 3-měsíčních intervalech, pokud není indikována častější kontrola, musí být kontrolovány sérové lipidy (hodnoty stanovené nalačno). Zvýšené hladiny sérových lipidů se po redukci dávky nebo po ukončení terapie obvykle vrátí na normální hodnoty a mohou také zareagovat na dietní opatření. Isotretinoin byl spojován se zvýšením hodnot plazmatických triglyceridů. Isotretinoin musí být vysazen, pokud není možné udržet hypertriglyceridémii na přijatelné úrovni nebo pokud se vyskytnou příznaky pankreatitidy (viz bod 4.8 “Nežádoucí účinky”). 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.

Alergické reakce

Vzácně byly hlášeny anafylaktické reakce, v několika případech po dřívější topické expozici retinoidům. Vzácně 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.

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.

Zvláštní upozornění na určité složky Aknenorminu

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tobolce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

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 bod 4.3 „Kontraindikace“ a bod 4.4 „Zvláštní upozornění a opatření pro použití“).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

V těhotenství je léčba isotretinoinem zcela kontraindikována (viz bod 4.3 „Kontraindikace“). Ženy ve fertilním věku musí používat účinnou antikoncepci bez přerušení po dobu 1 měsíce před zahájením léčby, po celou dobu trvání 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.

Pokud přes tato preventivní opatření dojde k otěhotnění 1 měsíc před zahájením léčby Aknenorminem, během léčby nebo v následujícím měsíci 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), deformace obličeje, rozštěp patra, anomálie zevního ucha (chybějící zevní ucho, malé nebo chybějící zevní zvukovody), anomálie oka (mikroftalmie), anomálie oběhového systému (síňokomorové a chlopenní defekty jako Fallotova tetralogie, transpozice velkých cév, defekty septa), anomálie thymu a anomálie příštítných tělísek. Kromě toho existuje zvýšená incidence spontánních potratů.

Pokud žena, která je léčena isotretinoinem, otěhotní, musí být léčba přerušena a pacientka by měla 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.

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 oddíl 4.4 „Zvláštní upozornění a opatření pro použití“ a oddíl 4.8 „Nežádoucí účinky“). Protože se šeroslepost u některých pacientů objevila náhle, měli by pacienti být na tento potenciální problém upozorněni a je třeba jim připomenout, aby při řízení vozidla a při obsluze strojů byli opatrní.

4.8 Nežádoucí účinky

Následující symptomy jsou nežádoucí účinky, které se v hlášených případech při léčbě isotretinoinem objevují nejčastěji:

suché sliznice, např. rtů, zánět rtů, suchá nosní sliznice, krvácení z nosu, suché oči, konjunktivitida, suchá kůže. 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.

Infekce a infestace:	
Velmi vzácné ($\leq 1/10\ 000$)	infekce (kůže a sliznic) vyvolané grampozitivními bakteriemi
Poruchy krve a lymfatického systému:	
Velmi časté ($\geq 1/10$)	anémie, zvýšená rychlost sedimentace, trombocytopenie, trombocytóza
Časté ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	neutropenie
Velmi vzácné ($\leq 1/10\ 000$)	lymfadenopatie
Poruchy imunitního systému:	
Vzácné ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)	alergické kožní reakce, anafylaktické reakce, přecitlivělost
Poruchy metabolismu a výživy:	
Velmi vzácné ($\leq 1/10\ 000$)	diabetes mellitus, hyperurikémie
Psychiatrické poruchy:	
Vzácné ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)	deprese, zhoršení depresí, sklony k agresivitě, úzkost, změny nálady
Velmi vzácné ($\leq 1/10\ 000$)	sebevražda, pokus o sebevraždu, sebevražedné myšlenky, psychotické poruchy, abnormální chování
Poruchy nervového systému:	
Časté ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	bolesti hlavy
Velmi vzácné ($\leq 1/10\ 000$)	benigní intrakraniální hypertenze, křeče, ospalost
Poruchy oka:	
Velmi časté ($\geq 1/10$)	blefaritida, konjunktivitida, suché oči, dráždění očí
Velmi vzácné ($\leq 1/10\ 000$)	nejasné vidění, katarakta, barvoslepost (omezené barevné vidění), nesnášenlivost kontaktních čoček, zákal rohovky, šeroslepost, keratitida, edém papily (jako příznak benigní intrakraniální hypertenze), fotofobie
Poruchy ucha a labyrintu:	
Velmi vzácné ($\leq 1/10\ 000$)	zhoršení sluchu
Cévní poruchy:	
Velmi vzácné ($\leq 1/10\ 000$)	vaskulitida (např. Wegenerova granulomatóza, alergická vaskulitida)
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy:	
Časté ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	krvácení z nosu, sucho v nose, nazofaryngitida
Velmi vzácné ($\leq 1/10\ 000$)	bronchospasmus (především u pacientů s astmatem), chrapot
Gastrointestinální poruchy:	
Velmi vzácné ($\leq 1/10\ 000$)	kolitida, ileitida, suchost hltanu, gastrointestinální krvácení, hemoragická diareja a zánětlivé střevní onemocnění, nauzea, pankreatitida (viz bod 4.4 „Zvláštní upozornění a opatření pro použití“)
Není známo (z dostupných údajů nelze určit)	anální fisura
Poruchy jater a žlučových cest:	
Velmi časté ($\geq 1/10$)	zvýšené transaminázy (viz bod 4.4 „Zvláštní upozornění a opatření pro použití“)
Velmi vzácné ($\leq 1/10\ 000$)	Hepatitida
Poruchy kůže a podkožní tkáně:	

Velmi časté ($\geq 1/10$)	zánět rtů, dermatitida, suchá kůže, lokální exfoliace, svědění, erytematózní vyrážka, fragilita kůže (nebezpečí poškození kůže při tření)
Vzácné ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)	Alopecie
Velmi vzácné ($\leq 1/10\ 000$)	Acne fulminans, zhoršení (vzplanutí) akné, erytém (v obličeji), exantém, změny na vlasech, hirsutismus, dystrofie nehtů, záněty nehtového lůžka, fotosenzitivní reakce, pyogenní granulom, hyperpigmentace kůže, zvýšené pocení
Není známo (z dostupných údajů nelze určit)	Erythema multiforme, Stevensův-Johnsonův syndrom, toxická epidermální nekrolýza, akutní generalizovaná exantematózní pustulóza (AGEP)
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně:	
Velmi časté ($\geq 1/10$)	artralgie, myalgie, bolesti v zádech (především u dospívajících)
Velmi vzácné ($\leq 1/10\ 000$)	artritida, kalcinóza (kalcifikace vazů a šlach), předčasné uzavření epifyzy, exostóza (hyperostóza), snížená hustota kostí, tendinitida
Není známo (z dostupných údajů nelze určit)	Rabdomyolýza, sakroileitida
Poruchy ledvin a močových cest:	
Velmi vzácné ($\leq 1/10\ 000$)	glomerulonefritida
Není známo (z dostupných údajů nelze určit)	uretritida
Poruchy reprodukčního systému a prsu:	
Není známo (z dostupných údajů nelze určit)	sexuální dysfunkce včetně erektilní dysfunkce a snížené libido, gynekomastie, vulvovaginální suchost
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace:	
Velmi vzácné ($\leq 1/10\ 000$)	granulační tkáň (její zvýšená tvorba), nevolnost
Vyšetření:	
Velmi časté ($\geq 1/10$)	zvýšená hladina triglyceridů v séru, snížená hladina HDL
Časté ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	zvýšená hladina cholesterolu v séru, zvýšená hladina krevní glukózy, hematurie, proteinurie
Velmi vzácné ($\leq 1/10\ 000$)	zvýšená krevní kreatinfosfokináza

* Incidence nežádoucích případů byla vypočtena podle kumulovaných dat z klinických studií zahrnujících 824 pacientů a dat po uvedení na trh.

Ponceau 4R (E 124) může způsobit alergické reakce.

Sójový olej může velmi vzácně způsobit alergické reakce.

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 prostřednictvím webového formuláře sukl.gov.cz/nezadouciciucinky

případně na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 49/48

100 00 Praha 10

e-mail: farmakovigilance@sukl.gov.cz

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. Příznaky a symptomy náhodného nebo vědomého předávkování isotretinoinem by zřejmě byly podobné. Od těchto symptomů lze očekávat, že jsou reverzibilní a že odezní, aniž by byla nutná léčba.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: prostředky k léčbě akné k systémové 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 přebytkového 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 *Propionibacterium acnes*, takže omezená produkce mazu brzdí osídlování vývodu bakteriemi.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Resorpce

Resorpce 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 preparát pro aplikaci u člověka. Extrapolace studií provedených na psech však naznačuje opravdu 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 preparát pro aplikaci u člověka. Informace o distribuci isotretinoinu do lidské tkáně téměř neexistují. Koncentrace isotretinoinu v pokožce jsou pouze poloviční v porovnání s koncentrací v séru. Na základě nízké prostupnosti isotretinoinu do červených krvinek jsou plazmatické koncentrace isotretinoinu cca 1,7krát vyšší než koncentrace v plné krvi.

Metabolizmus

Po perorálním podání isotretinoinu byly identifikovány tři hlavní metabolity v plazmě: 4-oxoisotretinoin, tretinoin (kyselina all-trans-retinová) a 4-oxo-tretinoin. Tyto metabolity prokázaly v

různých testech in vitro biologickou aktivitu. Pro 4-oxo-isotretinoin bylo v klinické studii prokázáno, že 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.

Ve farmakokinetice isotretinoinu u člověka může hrát významnou roli enterohepatální oběh. Vyšetření in vitro vztahující se k metabolismu ukázala, že na metabolismu isotretinoinu na 4-oxoisotretinoin a tretinoin se podílí několik enzymů cytochromu P. Zdá se, že žádný z izoenzymů nehraje dominantní roli. Isotretinoin a jeho metabolity nemají žádný významný vliv na enzymovou aktivitu cytochromu P.

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-oxoisotretinoinu 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

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. Selhání 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 cca 2000 mg/kg, pro myši cca 3000 mg/kg a u potkanů přes 4000 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 triglyceridů ve skupinách s vyššími dávkami. Spektrum nežádoucích účinků isotretinoinu se tedy u hlodavců výrazně podobá nežádoucím účinkům vztahujícím se k vitamínu A, nezahrnuje však rozsáhlé kalcifikace tkání a orgánů pozorované u potkanů, kterým byl podáván vitamín A. Změny jaterních buněk, které byly pozorovány v případě vitamínu 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 vitamínu A se u isotretinoinu při pokusech se zvířaty ukázalo, že je teratogenní a embryotoxický.

Teratogenní potenciál isotretinoinu má terapeutické důsledky pro užívání u žen ve fertilním věku (viz bod 4.3 „Kontraindikace“, bod 4.4 „Zvláštní upozornění a opatření pro použití“ a 4.6 „Fertilita, těhotenství a kojení“).

Fertilita

Isotretinoin v terapeutických dávkách neovlivňuje počet, motilitu a morfologii spermií a ze strany muže, který užívá isotretinoin, neohrožuje utváření a vývoj embrya.

Mutagenita

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

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Obsah tobolek:

Čištěný sójový olej, tokoferol-alfa-RRR, dinatrium-edetát, butylhydroxyanisol, hydrogenovaný rostlinný olej, částečně hydrogenovaný sójový olej, žlutý vosk.

Složení obalu tobolek:

Aknenormin 10mg: želatina, glycerol, nekrytalizující sorbitol 70%, čištěná voda, Ponceau 4 R (E 124), černý oxid železitý (E 172) a oxid titaničitý (E 171).

Aknenormin 20mg: želatina, glycerol, nekrytalizující sorbitol 70%, čištěná voda, Ponceau 4 R (E 124), hlinitý lak indigokarmínu (E 132) a oxid titaničitý (E 171).

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v původním obalu.

6.5 Druh obalu a obsah balení

PVC/PVDC/Al blistr

Velikost balení: 30, 50, 60, 90, 100 tobolek.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

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

Almirall Hermal GmbH
Scholtzstraße 3
21465 Reinbek
Německo

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLA

Aknenormin 10 mg měkké tobolky: 46/138/05-C
Aknenormin 20 mg měkké tobolky: 46/139/05-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE /PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 4. 5. 2005

Datum prodloužení registrace: 13. 6. 2007

10. DATUM REVIZE TEXTU

30. 4. 2026