

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Isotiorga 10 mg capsule moi

Isotiorga 20 mg capsule moi

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Isotiorga 10 mg: fiecare capsulă moale conține 10 mg isotretinoin.

Isotiorga 20 mg: fiecare capsulă moale conține 20 mg isotretinoin.

Excipienți cu efect cunoscut:

Fiecare capsulă moale de 10 mg conține:

- aproximativ 147 mg ulei de soia [ulei de soia rafinat, ulei de soia hidrogenat și ulei vegetal hidrogenat (ulei de soia, tip II)]
- până la 5 mg sorbitol și
- mai puțin de 1 mg de colorant roșu Ponceau 4R (E-124).

Fiecare capsulă moale de 20 mg conține:

- aproximativ 294 mg ulei de soia [ulei de soia rafinat, ulei de soia hidrogenat și ulei vegetal hidrogenat (ulei de soia, tip II)]
- până la 7 mg sorbitol și
- mai puțin de 1 mg de colorant galben amurg FCF (E-110).

Pentru lista completă a excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Capsulă moale.

Isotiorga 10 mg: capsule moi, ovale, mărimea 3. Lungimea capsulei este de aproximativ 11,1 mm și lățimea este de aproximativ 6,8 mm.

Isotiorga 20 mg: capsule moi, alburii până la crem, ovale, mărimea. Lungimea capsulei este de aproximativ 13,8 mm și lățimea este de aproximativ 8,1 mm.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Forme severe de acnee (cum ar fi acneea nodulară sau conglobată ori cea cu risc de cicatrici permanente) rezistente la curele adecvate de terapie standard cu antibacteriene sistemice și terapia topică.

Medicamentul este indicat pentru adulți, inclusiv adolescenți și vârstnici.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Isotiorga trebuie prescris numai de către sau sub supravegherea medicilor cu experiență în utilizarea retinoizilor sistemici pentru tratamentul acneei severe și cu o înțelegere completă a riscurilor terapiei cu isotretinoin și a cerințelor de monitorizare.

Capsulele trebuie luate cu alimente o dată sau de două ori pe zi.

Populația pediatrică

Isotiorga nu trebuie utilizat pentru tratamentul acneei prepuberale și nu este recomandat copiilor cu vârsta mai mică de 12 ani din cauza lipsei de date privind eficacitatea și siguranța.

Adulți, inclusiv adolescenți și vârstnici

Terapia cu isotretinoin trebuie începută cu o doză de 0,5 mg/kg pe zi. Răspunsul terapeutic la isotretinoin și unele dintre reacțiile adverse sunt legate de doză și variază de la un pacient la altul. Acest lucru necesită ajustarea individuală a dozei în timpul terapiei. Pentru majoritatea pacienților, doza variază între 0,5-1 mg/kg pe zi.

Ratele de remisiune pe termen lung și de recădere sunt mai strâns legate de doza totală administrată decât de durata tratamentului sau de doza zilnică. S-a demonstrat că nu este de așteptat niciun beneficiu suplimentar substanțial dincolo de o doză de tratament cumulată de 120-150 mg/kg. Durata tratamentului va depinde de doza zilnică individuală. Un parcurs de tratament de 16-24 săptămâni este în mod normal suficient pentru a obține remisiunea.

La majoritatea pacienților, curățarea completă a acneei se obține printr-o singură cură de tratament. În cazul unei recidive clare, poate fi luată în considerare o cură suplimentară de terapie cu isotretinoin folosind aceeași doză zilnică și aceeași doză de tratament cumulată. Deoarece se poate observa o ameliorare suplimentară a acneei până la 8 săptămâni după întreruperea tratamentului, nu trebuie luat în considerare o altă cură de tratament până când nu a trecut cel puțin această perioadă.

Pacienți cu insuficiență renală

La pacienții cu insuficiență renală severă tratamentul trebuie început cu o doză mai mică (de exemplu 10 mg/zi). Apoi, doza trebuie crescută până la 1 mg/kg/zi sau până când pacientul primește doza maximă tolerată (vezi pct. 4.4).

Pacienți cu intoleranță

La pacienții care prezintă intoleranță severă la doza recomandată, tratamentul poate fi continuat cu o doză mai mică, cu consecințele unei durate mai lungi de tratament și a unui risc mai mare de recidivă. Pentru a obține eficacitatea maximă posibilă, în mod normal, la acești pacienți schema terapeutică trebuie continuată cu cea mai mare doză tolerată.

Mod de administrare

Utilizare orală.

4.3 Contraindicații

Isotiorga este contraindicat femeilor însărcinate sau care alăptează (vezi pct. 4.6).

Isotiorga este contraindicat la femeile cu potențial fertil, cu excepția cazului în care sunt îndeplinite toate condițiile Programului de prevenire a sarcinii (vezi pct. 4.4).

Isotiorga este, de asemenea, contraindicat la pacienții cu hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1. Isotiorga conține ulei de soia rafinat, vegetal hidrogenat și soia hidrogenat. Prin urmare, Isotiorga este contraindicat pacienților alergici la arahide sau soia.

Isotiorga este, de asemenea, contraindicat pacienților:

- Cu insuficiență hepatică
- Cu valori sangvine ale lipidelor excesiv de ridicate
- Cu hipervitaminoză A
- Care primesc tratament concomitent cu tetraciline (vezi pct. 4.5)

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Efecte teratogene

Isotiorga este un medicament cu efect teratogen puternic la om, care induce malformații congenitale severe și care pun viața în pericol, cu o frecvență crescută.

Isotiorga este strict contraindicat la:

- Femeile gravide
- Femeile cu potențial fertil, în afara cazului în care toate condițiile Programului de prevenție a sarcinii sunt îndeplinite

Programul de prevenire a sarcinii

Acest medicament este TERATOGEN.

Isotiorga este contraindicat la femeile cu potențial fertil, cu excepția cazului în care sunt îndeplinite toate condițiile următoare ale Programului de prevenire a sarcinii:

- Pacienta are acnee severă (cum este acneea nodulară sau conglobată sau acneea cu risc de cicatrizare permanentă), rezistentă la curele adecvate de tratament standard cu medicamente antibacteriene sistemice și la terapia topică (vezi pct. 4.1 „Indicații terapeutice“);
- Potențialul fertil trebuie evaluat la toate pacientele;
- Pacienta înțelege riscul teratogen;
- Pacienta înțelege necesitatea unei urmăriri riguroase, lunare;
- Pacienta înțelege și acceptă necesitatea unei contracepții eficiente, fără întreruperi, cu 1 lună înainte de începerea tratamentului, pe toată durata tratamentului și 1 lună după terminarea tratamentului. Trebuie utilizate cel puțin o metodă de contracepție cu eficacitate mare (și anume, o formă care nu depinde de utilizator) sau două metode complementare de contracepție care depind de utilizator;
- Circumstanțele individuale trebuie evaluate în fiecare caz, la alegerea metodei de contracepție și este necesară implicarea pacientei în discuție, pentru a garanta angajamentul acesteia și respectarea măsurilor alese;
- Chiar dacă are amenoree, pacienta trebuie să urmeze toate sfaturile privind contracepția eficientă;
- Pacienta este informată și înțelege consecințele potențiale asupra sarcinii și necesitatea unui consult rapid în cazul în care există riscul de apariție a sarcinii sau dacă este posibil ca ea să fie gravidă;
- Pacienta înțelege necesitatea și acceptă efectuarea testelor de sarcină înainte de inițierea tratamentului, în timpul tratamentului în mod ideal în fiecare lună și timp de 1 lună după terminarea tratamentului;
- Pacienta a confirmat că a înțeles riscurile și măsurile de precauție necesare, asociate cu utilizarea isotretinoinului.

Aceste condiții se referă, de asemenea, și la femeile care nu sunt active sexual în prezent, în afara cazului în care medicul consideră că există motive care să indice că nu există niciun risc de sarcină.

Medicul prescriptor trebuie să se asigure că:

- Pacienta îndeplinește condițiile pentru prevenirea sarcinii enumerate mai sus, inclusiv confirmarea că pacienta are un nivel de înțelegere adecvat;
- Pacienta a fost înștiințată cu privire la condițiile menționate anterior;
- Pacienta înțelege că trebuie să utilizeze consecvent și corect o metodă de contracepție cu eficacitate mare (și anume, o formă care nu depinde de utilizator) sau două metode complementare de contracepție care depind de utilizator, timp de cel puțin 1 lună înainte de începerea tratamentului și continuă să utilizeze contracepția eficientă de-a lungul perioadei de tratament și pentru cel puțin încă 1 lună după întreruperea tratamentului;
- Au fost obținute rezultate negative ale testelor de sarcină efectuate înainte, în timpul tratamentului și timp de 1 lună după încheierea tratamentului. Datele și rezultatele testelor de sarcină trebuie documentate.

Dacă sarcina apare la o femeie tratată cu isotretinoin, tratamentul trebuie întrerupt și pacienta trebuie îndrumată către un medic specialist sau cu experiență în teratologie pentru evaluare și recomandări.

Dacă sarcina apare după întreruperea tratamentului, rămâne riscul unor malformații severe și grave ale fătului. Riscul persistă până ce medicamentul a fost complet eliminat, respectiv o lună după întreruperea tratamentului.

Contracepția

Pacientelor trebuie să li se furnizeze informații complete privind prevenirea sarcinii și sfaturi privind contracepția, dacă ele nu utilizează o contracepție eficientă. Dacă medicul prescriptor nu este în măsură să furnizeze astfel de informații, pacienta trebuie îndrumată către alți profesioniști din domeniul sănătății.

Ca o cerință minimă, pacientele cu potențial fertil trebuie să utilizeze cel puțin o metodă de contracepție cu eficacitate mare (și anume, o formă care nu depinde de utilizator) sau două metode complementare de contracepție care depind de utilizator. Contracepția trebuie utilizată cel puțin 1 lună înainte de începerea tratamentului, pe durata tratamentului și apoi continuată pentru cel puțin 1 lună după întreruperea tratamentului cu isotretinoin, chiar și la pacientele cu amenoree.

Circumstanțele individuale trebuie evaluate în fiecare caz, atunci când se alege metoda de contracepție și este necesară o implicare a pacientei în discuție, pentru a garanta angajamentul său și respectarea măsurilor alese.

Testarea sarcinii

Conform practicii locale, se recomandă să se efectueze teste de sarcină supervizate medical, cu o sensibilitate minimă de 25 milioane UI/ml, conform schemei de mai jos.

Înainte de începerea tratamentului:

La cel puțin o lună după ce pacienta a început să utilizeze contracepția și imediat (de preferință cu câteva zile) înainte de prima prescripție, pacienta trebuie să efectueze un test de sarcină supervizat medical. Acest test trebuie să confirme că pacienta nu este gravidă atunci când începe tratamentul cu isotretinoin.

Următoarele vizite medicale

Următoarele vizite medicale trebuie organizate la intervale regulate, ideal lunar. Necesitatea testelor de sarcină repetate, supervizate medical, în fiecare lună, trebuie determinată în conformitate cu practica locală, inclusiv cu luarea în considerare a activității sexuale a pacientei și a istoricului recent al ciclului menstrual (cicluri menstruale anormale, perioade fără ciclu menstrual sau amenoree) și metoda de contracepție. Dacă este indicat, testele următoare de sarcină trebuie efectuate în ziua vizitei medicale sau cu 3 zile înainte de vizita la medic.

Terminarea tratamentului

La 1 lună după oprirea tratamentului, femeia trebuie să efectueze un test de sarcină final.

Restricții de prescriere și eliberare

Durata prescrierii Isotiorga la femeile cu potențial fertil trebuie limitată, în mod ideal, la 30 de zile de tratament, pentru a sprijini urmărirea regulată, inclusiv testarea sarcinii și monitorizarea. În mod ideal, testarea sarcinii, emiterea prescripției medicale și eliberarea de Isotiorga trebuie să aibă loc în aceeași zi.

Această urmărire lunară va permite asigurarea faptului că se efectuează testarea regulată a sarcinii și monitorizarea și că pacienta nu este gravidă înainte de a i se administra următorul ciclu terapeutic.

Pacienții bărbați

Datele disponibile sugerează că valoarea expunerii materne la spermatozoizii pacienților tratați cu Isotiorga nu are o magnitudine suficientă pentru a fi asociat cu efectele teratogene ale isotretinoinului. Pacienților bărbați trebuie să li se reamintească că nu trebuie să împartă medicația lor cu nimeni, în mod special nu cu femei.

Precauții suplimentare

Pacienții trebuie instruiți ca niciodată să nu dea acest medicament unei alte persoane și să returneze farmacistului lor, la sfârșitul tratamentului orice capsule neutilizate.

Pacienții nu trebuie să doneze sânge în timpul tratamentului și timp de 1 lună după întreruperea tratamentului cu Isotiorga, din cauza riscului potențial asupra fătului unei femei gravide care poate primi transfuzia.

Material educațional

În scopul asistării medicilor, farmaciștilor și pacienților pentru evitarea expunerii fetale la isotretinoin, deținătorul autorizației de punere pe piață va furniza material educațional pentru reîntărirea atenționărilor cu privire la teratogenitatea isotretinoinului, pentru furnizarea de recomandări privind contracepția înainte de începerea tratamentului și pentru a furniza informații privind necesitatea efectuării testelor de sarcină.

Informațiile complete pentru pacient cu privire la riscul teratogen și măsurile stricte de prevenire a sarcinii, așa cum sunt specificate în Programul de prevenire a sarcinii trebuie acordate de medic tuturor pacienților, bărbați și femei.

Tulburări psihice

La pacienții tratați cu isotretinoin au fost raportate depresie, depresie agravată, anxietate, tendințe agresive, modificări ale dispoziției, simptome psihotice și, foarte rar, ideeație suicidară, tentative de sinucidere și suicid (vezi pct. 4.8). Trebuie acordată o atenție deosebită pacienților cu antecedente de depresie și toți pacienții trebuie monitorizați în acest sens și îndrumați pentru tratament adecvat dacă este necesar. Cu toate acestea, întreruperea tratamentului cu isotretinoin poate fi insuficientă pentru ameliorarea simptomelor și, prin urmare, poate fi necesară o evaluare psihiatrică sau psihologică suplimentară.

Implicarea familiei sau prietenilor poate fi utilă pentru a identifica deteriorarea sănătății mintale.

Tulburări cutanate și ale țesutului subcutanat

Exacerbarea acută a acneei se observă ocazional în perioada inițială, dar aceasta dispare odată cu continuarea tratamentului, de obicei în 7 - 10 zile și de obicei, nu necesită ajustarea dozei.

Trebuie evitată expunerea la lumina intensă a soarelui sau la radiațiile UV. Dacă este necesar, trebuie utilizat un produs de protecție solară cu un factor de protecție ridicat, de cel puțin SPF 15.

Dermoabraziunea chimică agresivă și tratamentul cutanat cu laser trebuie evitate la pacienții tratați cu isotretinoin pentru o perioadă de 5-6 luni după terminarea tratamentului, din cauza riscului de cicatrizare hipertrofică în zonele atipice și, mai rar, de hiper sau hipopigmentare postinflamatorie în zonele tratate. Depilarea cu ceară trebuie evitată la pacienții tratați cu isotretinoin timp de cel puțin 6 luni după tratament, din cauza riscului distrugerii epidermei.

Administrarea simultană a isotretinoin cu agenți keratolitici topici sau agenți anti-acnee exfoliativi trebuie să fie evitată deoarece iritația locală poate crește (vezi pct. 4.5).

Pacienții trebuie sfătuiți să folosească un unguent sau o cremă hidratantă pentru piele și un balsam de buze încă de la începutul tratamentului, deoarece Isotiorga poate provoca uscăciunea pielii și buzelor.

După punerea pe piață, au existat raportări de reacții cutanate severe (de exemplu eritem polimorf (EP), sindrom Stevens-Johnson (SJS) și necroliză epidermică toxică (NET)) asociate cu utilizarea isotretinoinei. Deoarece aceste evenimente pot fi dificil de diferențiat de alte reacții cutanate care pot apărea (vezi pct. 4.8), pacienții trebuie informați cu privire la semne și simptome și monitorizați îndeaproape pentru reacții cutanate grave. Dacă se suspectează o reacție cutanată gravă, tratamentul cu isotretinoin trebuie întrerupt.

Reacții alergice

Rareori au fost raportate reacții anafilactice, în unele cazuri după expunerea topică anterioară la retinoizi. Reacțiile alergice cutanate sunt raportate rar. Au fost raportate cazuri grave de vasculită alergică, adesea cu purpură (echimoze și pete roșii) la nivelul extremităților și afectare extracutanată. Reacțiile alergice severe necesită întreruperea terapiei și monitorizarea atentă.

Isotiorga **10 mg: Colorant roșu Ponceau 4R**. Poate provoca reacții alergice.

Isotiorga **20 mg: Colorant galben amurg FCF**. Poate provoca reacții alergice.

Tulburări oculare

Uscăciunea oculară, opacitatea corneană, vederea nocturnă scăzută și keratita se rezolvă de obicei după întreruperea tratamentului. Au fost raportate cazuri de uscăciune oculară care nu s-au rezolvat după întreruperea tratamentului. Uscăciunea oculară poate fi ameliorată prin aplicarea unui ulei oftalmic cu efect lubrifiant sau prin aplicarea terapiei de substituție a lacrimilor. Poate apare intoleranța la lentile de contact, ce poate face necesară purtarea ochelarilor de către pacient în timpul tratamentului.

S-a raportat, de asemenea, scăderea vederii nocturne, iar la unii pacienți debutul a fost brusc (vezi pct. 4.7). Pacienții care se confruntă cu tulburări de vedere trebuie îndrumați pentru un consult oftalmologic de specialitate. Poate fi necesară oprirea administrării Isotiorga.

Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv

Mialgie, artralgie și valori crescute ale creatinfosfokinazei serice au fost raportate la pacienții cărora li s-a administrat isotretinoin, în special la cei care desfășoară activitate fizică intensă (vezi pct 4.8). În unele cazuri, aceasta poate evolua către rabdomioliză care poate pune viața în pericol.

Modificări osoase, inclusiv închiderea prematură a epifizei, hiperostoza și calcifierea tendoanelor și ligamentelor, au apărut după câțiva ani de administrare la doze foarte mari pentru tratarea tulburărilor de keratinizare. În general, valorile dozei, durata tratamentului și doza cumulativă totală la acești pacienți depășesc cu mult recomandările pentru tratamentul acneei.

Sacroileita a fost raportată la pacienții expuși la isotretinoin. Pentru a diferenția sacroileita de alte cauze ale durerii de spate, la pacienții cu semne clinice ale sacroileitei pot fi necesare evaluări suplimentare, inclusiv proceduri de imagistică, cum ar fi RMN. În cazurile raportate după punerea de piață sacroileita s-a ameliorat după întreruperea Isotiorga și tratamentul corespunzător.

Hipertensiune intracraniană benignă

Au fost raportate cazuri de hipertensiune intracraniană benignă, dintre care unele au implicat utilizarea concomitentă de tetraciclina (vezi pct. 4.3 și 4.5). Semnele și simptomele hipertensiunii intracraniene benigne includ cefalee, greață și vărsături, tulburări de vedere și edem papilar. Pacienții care dezvoltă hipertensiune intracraniană benignă trebuie să întrerupă imediat tratamentul cu Isotiorga.

Tulburări hepatobiliare

Valorile enzimelor hepatice trebuie verificate înainte de tratament, la 1 lună după începerea acestuia și, ulterior, la intervale de 3 luni, cu excepția cazului în care este indicată clinic o monitorizare mai frecventă. Au fost raportate creșteri tranzitorii și reversibile ale valorilor serice ale transaminazelor

hepatice. În multe cazuri, aceste modificări au fost în limitele normale și valorile au revenit la nivelurile inițiale în timpul tratamentului. Cu toate acestea, în cazul creșterii persistente relevante clinic ale valorilor serice ale transaminazelor, trebuie luată în considerare reducerea dozei sau întreruperea tratamentului.

Insuficiență renală

Insuficiența renală și afectarea renală nu afectează farmacocinetica isotretinoin. Prin urmare, Isotiorga poate fi administrat pacienților cu insuficiență renală. Cu toate acestea, se recomandă ca pacienții să înceapă tratamentul cu o doză mică, mărită apoi treptat până la doza maximă tolerată (vezi pct. 4.2).

Metabolismul lipidic

Lipidele serice (valorile în condiții de repaus alimentar) trebuie verificate înainte de tratament, la 1 lună după începerea tratamentului și ulterior la intervale de 3 luni, cu excepția cazului în care este indicată clinic o monitorizare mai frecventă. Valorile crescute ale lipidelor serice revin de obicei la normal la reducerea dozei sau întreruperea tratamentului și pot răspunde, de asemenea, la măsurile de dietă.

Isotretinoin a fost asociat cu o creștere a trigliceridemie. Administrarea Isotiorga trebuie întreruptă dacă hipertrigliceridemia nu poate fi controlată la un nivel acceptabil sau dacă apar simptome de pancreatită (vezi pct. 4.8). Concentrații mai mari de 800 mg/dl sau 9 mmol/l sunt uneori asociate cu pancreatita acută, care poate fi letală.

Tulburări gastro-intestinale

Isotretinoin a fost asociat cu boala intestinală inflamatorie (inclusiv ileita regională) la pacienții fără antecedente de tulburări intestinale. Pacienții care prezintă diaree severă (hemoragică) trebuie să întrerupă imediat tratamentul cu Isotiorga.

Intoleranța la fructoză

Isotiorga conține sorbitol. Pacienții cu intoleranță ereditară la fructoză (IEF) nu trebuie să utilizeze acest medicament.

Pacienții cu risc crescut

La pacienții cu diabet zaharat, obezitate, alcoolism sau tulburări de metabolism lipidic care urmează tratament cu isotretinoin, pot fi necesare verificări mai frecvente ale valorilor serice ale lipidelor și/sau glicemiei. Au fost raportate creșteri ale glicemiei determinate în condiții de repaus alimentar, iar noi cazuri de diabet au fost diagnosticate în timpul terapiei cu isotretinoin.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Pacienții nu trebuie să utilizeze vitamina A ca tratament concomitent, din cauza riscului de a dezvolta hipervitaminoză A.

Au fost raportate cazuri de hipertensiune intracraniană benignă (pseudotumor cerebri) legate de utilizarea concomitentă de isotretinoin și tetraciline. Prin urmare, tratamentul concomitent cu tetraciline trebuie evitat (vezi pct. 4.3 și 4.4).

Trebuie evitată administrarea concomitentă de isotretinoin cu agenți antiacneici (de uz topic) keratolitici sau exfolianți, deoarece poate crește iritația locală (vezi pct. 4.4).

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina:

Sarcina reprezintă o contraindicație absolută pentru tratamentul cu Isotiorga (vezi pct. 4.3). Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze metode contraceptive eficiente în timpul tratamentului și timp de 1 lună după tratament. Dacă în ciuda acestor precauții apare sarcina în timpul tratamentului cu isotretinoin sau în următoarea lună, există un risc crescut de malformații ale fătului foarte severe și grave.

Malformațiile fătului asociate cu expunerea la isotretinoin includ anomalii ale sistemului nervos central (hidrocefalie, malformație cerebelară/anomalii, microcefalie), dismorfie facială, palatoschizis, anomalii ale urechii externe (absența urechii externe, canale auditive externe mici sau absente), anomalii oculare (microftalmie), anomalii cardiovasculare (malformații conotruncale cum este tetralogia lui Fallot, transpoziția vaselor mari, defecte septale), anomalii ale timusului și anomalii ale glandei paratiroidice. Există de asemenea o incidență crescută de avort spontan.

Dacă sarcina apare la o femeie tratată cu Isotiorga, tratamentul trebuie oprit și pacienta trebuie îndrumată către un medic specialist sau cu experiență în teratologie pentru evaluare și consiliere.

Alăptarea:

Isotretinoin este puternic lipofil, prin urmare trecerea isotretinoin în laptele matern este foarte probabilă. Din cauza potențialului de reacții adverse la copilul expus prin laptele matern, utilizarea isotretinoin este contraindicată la mamele care alăptează (vezi pct. 4.3).

Fertilitatea:

În doze terapeutice, isotretinoin nu afectează numărul, motilitatea și morfologia spermatozoizilor și nu sunt puse în pericol formarea și dezvoltarea embrionului, în cazul utilizării de isotretinoin de către bărbați.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Isotiorga poate avea o influență asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

În timpul terapiei cu isotretinoin au fost raportate un număr de cazuri de vedere nocturnă scăzută și, în cazuri rare, ele au persistat după terapie (vezi pct. 4.4 și pct. 4.8). Deoarece debutul la unii pacienți a fost brusc, pacienții trebuie sfătuiți referitor la această problemă potențială și avertizați să fie precauți când conduc vehicule sau folosesc utilaje.

Foarte rar au fost raportate somnolență, amețeli și tulburări de vedere. Pacienții trebuie avertizați că, dacă prezintă aceste reacții adverse, nu trebuie să conducă vehicule, să folosească utilaje sau să ia parte la orice alte activități în care simptomele i-ar putea pune în pericol, pe ei înșiși sau pe alții.

4.8 Reacții adverse

Unele dintre reacțiile adverse asociate cu utilizarea isotretinoin sunt legate de doză. Reacțiile adverse sunt în general reversibile după modificarea dozei sau întreruperea tratamentului; cu toate acestea, unele pot persista după oprirea tratamentului. Următoarele simptome sunt cele mai frecvente reacții adverse raportate la isotretinoin: xerostomie, uscăciunea mucoaselor, de exemplu a buzelor (cheilită), mucoasei nazale (epistaxis) și a ochilor (conjunctivită).

Prezentarea reacțiilor adverse sub formă de tabel Incidența reacțiilor adverse a fost calculată din datele culese dintr-un studiu clinic care a inclus 824 de pacienți și din datele de după punerea pe piață. Reacțiile adverse sunt prezentate mai jos conform clasificării MedDRA pe aparate, sisteme și organe (ASO) și în funcție de frecvență. Categoriile de frecvență sunt definite ca: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ până la $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ până la $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ până la $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10000$) și cu frecvență necunoscută (nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Clasa de sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente	Rare	Foarte rare	Cu frecvență necunoscută*
Infecții și infestări				Infecție bacteriană cu germeni Gram pozitiv (mucocutanată)	

Tulburări ale sistemului sanguin și limfatic	Trombocitopenie, anemie, trombocitoză, valori crescute ale VSH	Neutropenii		Limfadenopatie	
Tulburări ale sistemului imunitar			Reacții anafilactice, hipersensibilitate, reacție alergică cutanată		
Tulburări metabolice și nutriție				Diabet zaharat, hiperuricemie	
Tulburări psihice			Depresie, depresie agravată, anxietate, tendințe agresive, modificări ale dispoziției	Suicid, tentativă de suicid, ideea suicidară, tulburare psihotică, comportament anormal	
Tulburări ale sistemului nervos		Cefalee		Hipertensiune intracraniană benignă, convulsii, somnolență, amețeli	
Tulburări oculare	Blefarită, conjunctivită, xeroftalmie, iritație la nivelul ochilor			Edem papilar (ca semn al hipertensiunii intracraniene benigne), cataractă, imposibilitate de percepere a culorilor (deficiențe de vizualizare a culorilor), intoleranță la lentile de contact, opacitate corneeană, scădere a vederii nocturne, cheratită, fotofobie, tulburări de vedere, vedere încetoșată	
Tulburări acustice și vestibulare				Tulburări de auz	

Tulburări vasculare				Vasculită (de exemplu granulomatoză Wegener, vasculită alergică)	
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale		Rinofaringită, epistaxis, uscăciune nazală		Bronhospasm (în special la pacienții cu astm bronșic), disfonie	
Tulburări gastro-intestinale				Boală intestinală inflamatorie, colită, ileită, pancreatită, hemoragie gastrointestinal, diaree hemoragică, greață, gât uscat (vezi pct. 4.4)	
Tulburări hepatobiliare	Creștere a valorilor serice ale transaminazelor (vezi pct. 4.4)			Hepatită	
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Prurit, erupție cutanată tranzitorie eritematoasă, dermatită, cheilită, xerodermie, exfoliere localizată, fragilitate a pielii (risc de apariție leziuni prin frecare)		Alopecie	Acnee fulminantă, acnee agravată (erupții acneice), eritem (facial), exantem, tulburări ale creșterii părului, hirsutism, distrofie unghială, paronichie, reacție de fotosensibilitate, granulom piogen, hiperpigmentare a pielii, transpirație crescută	Eritem polimorf, sindrom Stevens-Johnson, necroliză epidermică toxică
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Artralgie, mialgie, dureri de spate (în special la copii și adolescenți)			Artrită, calcinoză (calcificare a ligamentelor și tendoanelor), fuziune prematură a epifizelor, exostoza, (hiperostoza),	Rabdomioliză Sacroileită

				densitate osoasă redusă, tendinită	
Tulburări renale și urinare				Glomerulonefrită	Uretrită
Tulburări ale aparatului genital și sânilor					Disfuncție sexuală, inclusiv disfuncție erectilă și scădere a libidoului, ginecomastie, uscăciune vulvovaginală
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare				Țesut de granulație (formare crescută a acestuia), stare generală de rău	
Investigații diagnostice	Valori serice crescute ale trigliceridelor, valori serice scăzute ale lipoproteinelor cu densitate mare	Valori serice crescute ale colesterolului, valori crescute ale glicemiei, hematurie, proteinurie		Valori serice crescute ale creatin fosfokinazei	

*care nu poate fi estimată din datele disponibile

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

e-mail: adr@anm.ro

Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

Isotretinoin este un derivat al vitaminei A. Deși toxicitatea acută a isotretinoin este scăzută, în cazurile de supradozaj accidental pot apărea semne de hipervitaminoză A. Manifestările toxicității acute ale vitaminei A includ cefalee severă, greață sau vărsături, somnolență, iritabilitate și prurit. Semnele și simptomele supradozajului accidental sau deliberat cu isotretinoin vor fi probabil similare. Aceste simptome sunt de așteptat să fie reversibile și să dispară fără a fi nevoie de tratament.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Preparate antiacnee, retinoizi pentru tratamentul acneei.

Cod ATC: D10BA01

Mecanism de acțiune

Isotretinoin este un stereoizomer al acidului all-trans retinoic (tretinoin). Mecanismul exact de acțiune al isotretinoin nu a fost încă elucidat în detaliu, dar s-a stabilit că îmbunătățirea observată în tabloul clinic al acneei severe este asociată cu suprimarea activității glandelor sebacee și cu o reducere demonstrată histologic a mărimii glandelor sebacee. În plus, a fost stabilit un efect antiinflamator cutanat al isotretinoin.

Eficacitate și siguranță clinică

Hipercornificarea căptușelii epiteliale a unității pilosebacee duce la eliminarea corneocitelor în canal și blocarea de către cheratina și excesul de sebum. Aceasta este urmată de formarea unui comedon și, eventual, de leziuni inflamatorii. Isotretinoin inhibă proliferarea sebocitelor și pare să acționeze în acnee prin resetarea programului ordonat de diferențiere. Sebumul este un substrat major pentru creșterea *Propionibacterium acnes*, astfel încât producerea redusă de sebum inhibă colonizarea bacteriană a ductului.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Absorbția isotretinoin din tractul gastro-intestinal este variabilă și liniară în funcție de doză, în intervalul de doze terapeutice. Biodisponibilitatea absolută a isotretinoin nu a fost determinată, deoarece substanța nu este disponibilă ca medicament pentru uz uman cu administrare intravenoasă, dar extrapolarea din studiile efectuate la câini sugerează o biodisponibilitate sistemică destul de scăzută și variabilă. Când isotretinoin este luat cu alimente, biodisponibilitatea este dublată, comparativ cu cea observată în condiții de repaus alimentar.

Distribuție

Isotretinoin se leagă în mare măsură de proteinele plasmaticе, în principal de albumină (99,9 %). Volumul de distribuție al isotretinoin la om nu a fost determinat, deoarece isotretinoin nu este disponibil ca medicament pentru uz uman cu administrare intravenoasă. La om sunt disponibile puține informații despre distribuția isotretinoin în țesut. Concentrațiile de isotretinoin în epidermă sunt doar jumătate din cele din ser. Concentrațiile plasmaticе de isotretinoin sunt de aproximativ 1,7 ori mai mari decât cele din sângele integral, din cauza pătrunderii reduse a isotretinoin în celulele roșii din sânge.

Metabolizare

După administrarea orală de isotretinoin, în plasmă au fost identificați trei metaboliți majori: 4-oxo-isotretinoin, tretinoin (acid all-trans retinoic) și 4-oxo-tretinoin. Acești metaboliți au demonstrat activitate biologică în mai multe teste *in vitro*. Într-un studiu clinic, s-a demonstrat că 4-oxo-isotretinoin contribuie semnificativ la activitatea isotretinoin (reducerea ratei de excreție a sebumului, în ciuda faptului că nu are niciun efect asupra concentrațiilor plasmaticе de isotretinoin și tretinoin). Alți metaboliți minori includ glucuronoconjugății. Metabolitul principal este 4-oxo-isotretinoin, cu concentrații plasmaticе la starea de echilibru de 2,5 ori mai mari decât cele ale compusului părinte.

Isotretinoin și tretinoin (acidul all-trans retinoic) sunt metabolizate reversibil (interconvertite), iar metabolismul tretinoin este, prin urmare, legat de cel al isotretinoin. S-a estimat că un procent de 20-30 % dintr-o doză de isotretinoin este metabolizat prin izomerizare.

Circulația enterohepatică poate juca un rol semnificativ în farmacocinetica isotretinoin la om. Studiile de metabolism *in vitro* au demonstrat că mai multe enzime CYP sunt implicate în metabolizarea isotretinoin în 4-oxo-isotretinoin și tretinoin. Nicio izoformă nu pare să aibă un rol predominant. Isotretinoin și metaboliții săi nu afectează semnificativ activitatea CYP.

Eliminare

După administrarea orală de isotretinoin marcat radioactiv, s-au găsit fracții aproximativ egale din doză în urină și materii fecale. După administrarea orală a isotretinoin, timpul de înjumătățire prin eliminare al medicamentului nemodificat la pacienții cu acnee are o valoare medie de 19 ore. Timpul de înjumătățire prin eliminare terminal al 4-oxo-isotretinoin este mai lung, cu o valoare medie de 29 ore.

Isotretinoin este un retinoid fiziologic, iar concentrațiile endogene de retinoid sunt atinse în aproximativ două săptămâni de la încheierea terapiei cu isotretinoin.

Insuficiență hepatică

Deoarece isotretinoin este contraindicat la pacienții cu insuficiență hepatică, la această populație de pacienți sunt disponibile informații limitate despre cinetica isotretinoin.

Insuficiență renală

Insuficiența renală nu reduce semnificativ clearance-ul plasmatic al isotretinoin sau 4-oxo-isotretinoin.

5.3 Date preclinice de siguranță

Toxicitate acută

Toxicitatea orală acută a isotretinoin a fost determinată la diferite specii de animale. LD50 este de aproximativ 2 000 mg/kg la iepuri, de aproximativ 3 000 mg/kg la șoareci și peste 4 000 mg/kg la șobolani.

Toxicitate cronică

Un studiu pe termen lung, cu durată de peste 2 ani, efectuat la șobolani (doze de isotretinoin de 2,8 și 32 mg/kg/zi) a evidențiat căderea parțială a părului și creșterea concentrațiilor plasmatică ale trigliceridelor la grupurile de tratament cu doze mai mari. Spectrul de reacții adverse la isotretinoin la rozătoare seamănă astfel foarte mult cu cel observat la vitamina A, dar nu include calcificările masive ale țesuturilor și organelor observate în legătură cu administrarea de vitamină A la șobolan. Modificările celulelor hepatice observate în legătură cu vitamina A nu au avut loc la isotretinoin.

Toate reacțiile adverse observate ale sindromului de hipervitaminoză A au fost reversibile spontan după întreruperea administrării isotretinoin. Chiar și animalele din studiu aflate într-o stare generală proastă și-au revenit, în mare parte, în decurs de 1-2 săptămâni.

Teratogenitate

Ca și alți derivați ai vitaminei A, în studiile efectuate la animale isotretinoin s-a dovedit a fi teratogen și embriotoxic.

Din cauza potențialului teratogen al isotretinoin, există consecințe terapeutice pentru administrarea la femeile aflate la vârsta fertilă (vezi pct. 4.3, 4.4 și 4.6).

Mutagenitate

În testele *in vitro* sau *in vivo* efectuate la animale, isotretinoin nu s-a dovedit a fi mutagen.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

acetat de α -tocoferol racemic total
ulei vegetal hidrogenat, tip II
ulei de soia hidrogenat
ceară de albine galbenă
ulei de soia rafinat
gelatină
glicerol
sorbitol lichid parțial deshidratat
dioxid de titan (E-171)
apă purificată

10 mg: coloranți albastru V patentat (E-131) și roșu Ponceau 4R (E-124).

20 mg: colorant galben amurg FCF (E-110).

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

Isotiorga 10 mg capsule moi: 3 ani.

Isotiorga 20 mg capsule moi: 3 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 25°C.

A se păstra în ambalajul original. A se păstra blisterul în cutie pentru a fi protejat de lumină

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Capsule moi de 10 mg

Cutie cu blistere portocalii din PVC/TE/PVdC/fole de aluminiu cu 30, 50, 60 și 100 capsule

Capsule moi de 20 mg

Cutie cu blistere portocalii din PVC/TE/PVdC/fole de aluminiu cu 30, 50, 60 și 100 capsule

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice produs neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Laboratoires Bailleul S.A.

10-12 Avenue Pasteur

L-2310 Luxembourg

Luxemburg

8. NUMĂRUL(NUMERELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

14554/2022/01-02-03-04

14555/2022/01-02-03-04

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Autorizare – Iulie 2022

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Septembrie 2023