

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

Sotret 10 mg capsule moi

Sotret 20 mg capsule moi

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Sotret 10 mg:

Fiecare capsulă moale conține isotretinoin 10 mg.

Sotret 20 mg:

Fiecare capsulă moale conține isotretinoin 20 mg.

Excipienți cu efect cunoscut

Conține ulei de soia (rafinat, hidrogenat).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Capsulă moale

Sotret 10 mg capsule gelatinoase moi ovale, opace, de culoare roz deschis, imprimate cu „RR” cu cerneală comestibilă de culoare neagră, care conțin o suspensie uleioasă de culoare galben-portocalie, cu lungime de aproximativ $9,30 \pm 0,5$ mm și lățime de $6,60 \pm 0,5$ mm.

Sotret 20 mg capsule gelatinoase moi ovale, opace, de culoare portocalie până la portocaliu-roșiatică, imprimate cu „RR” cu cerneală comestibilă de culoare neagră, care conțin o suspensie uleioasă de culoare galben-portocalie, cu lungime de aproximativ $13,20 \pm 0,5$ mm și lățime de $7,80 \pm 0,5$ mm.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Forme severe de acnee (cum este acneea nodulară sau conglobată sau acneea cu risc de cicatrizare permanentă) rezistentă la cicluri adecvate de tratament standard cu antibiotice sistemice și la terapia topică.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Isotretinoin trebuie prescris numai de către sau sub supravegherea unor medici cu experiență în administrarea retinoizilor sistemici pentru tratamentul acneei severe și care cunosc pe deplin riscurile tratamentului cu isotretinoin și cerințele privind monitorizarea.

Copii și adolescenți

Sotret nu trebuie administrat pentru tratamentul acneei prepubertale și nu este recomandat la copii cu vârsta sub 12 ani, din cauza lipsei datelor privind eficacitatea și siguranța.

Adulți inclusiv adolescenți și vârstnici

Tratamentul cu isotretinoin trebuie început cu o doză zilnică de 0,5 mg/kg. Răspunsul terapeutic la isotretinoin și unele reacții adverse depind de doză și variază de la pacient la pacient. Acest lucru necesită ajustarea individuală a dozei în timpul tratamentului. Pentru majoritatea pacienților, doza variază între 0,5-1,0 mg/kg și zi.

Remisiunile pe termen lung și frecvența recidivelor sunt mult mai strâns corelate cu doza totală administrată decât cu durata tratamentului sau cu doza zilnică. S-a demonstrat faptul că nu există un beneficiu suplimentar substanțial în cazul administrării unei doze cumulate care depășește 120 – 150 mg/kg. Durata tratamentului depinde de doza zilnică individuală. Un ciclu de tratament de 16 – 24 săptămâni este de obicei suficient pentru obținerea unei remisiuni.

La majoritatea pacienților, vindecarea completă a acneei se obține cu un singur ciclu de tratament. În caz de recidivă clară, se poate lua în considerare administrarea unui ciclu suplimentar de tratament cu isotretinoin, utilizând aceeași doză zilnică și aceeași doză cumulată de tratament. Având în vedere faptul că o îmbunătățire ulterioară a acneei poate fi observată timp de până la 8 săptămâni după întreruperea tratamentului, un alt ciclu de tratament nu trebuie avut în vedere până când nu s-a scurs 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). Doza trebuie ulterior crescută până la 1 mg/kg și zi sau până când pacientul primește doza maximă tolerată (vezi pct. 4.4).

Pacienți cu intoleranță

La pacienții cu intoleranță severă la doza recomandată, tratamentul poate fi continuat cu o doză mai mică, cu consecințele unei terapii mai îndelungate și cu un risc mai mare de recidivă. Pentru obținerea eficacității maxime posibile la acești pacienți, în mod normal, schema terapeutică trebuie continuată cu doza maximă tolerată.

Mod de administrare

Sotret trebuie administrat pe cale orală.

Capsulele trebuie administrate împreună cu alimente, o dată sau de două ori pe zi. Capsulele nu trebuie mestecate.

4.3 Contraindicații

Isotretinoin este contraindicat la femeile gravide sau care alăptează (vezi pct. 4.6).

Isotretinoin este contraindicat la femeile aflate la vârsta fertilă, cu excepția cazului în care toate condițiile Programului de prevenire a sarcinii sunt îndeplinite (vezi pct. 4.4).

Isotretinoin este contraindicat, de asemenea, la pacienții cu hipersensibilitate la isotretinoin sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1. Sotret conține ulei de soia, ulei de soia parțial hidrogenat și ulei de soia hidrogenat. Prin urmare, Sotret este contraindicat la pacienții cu alergii la arahide sau la soia.

Isotretinoin este contraindicat, de asemenea, la pacienții

- cu insuficiență hepatică

- cu valori ale lipidemiei excesiv de mari
- cu hipervitaminoză A
- cărora li se administrează tratament concomitent cu tetracicline (vezi pct. 4.5).

4.4. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Efecte teratogene

Sotret are un efect teratogen puternic la om, inducând malformații congenitale severe și care pot pune în pericol viața cu o frecvență crescută.

Sotret 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.

Isotretinoin este contraindicat la femeile aflate la vârsta fertilă, cu excepția cazului în care toate condițiile următoare ale Programului de prevenire a sarcinii sunt îndeplinite:

- Pacienta are acnee severă (cum este acneea nodulară sau conglobată sau acneea cu risc de cicatrizare permanentă) rezistentă la cicluri adecvate de tratament standard cu antibiotice sistemice și la terapia topică (vezi pct. 4.1 „Indicații terapeutice“).
- Potențialul pentru sarcină trebuie evaluat la toate pacientele.
- Pacienta înțelege riscul teratogen.
- Pacienta înțelege necesitatea unei urmăriri riguroase, lunare.
- Pacienta înțelege și acceptă necesitatea unei contracepții eficiente, neîntrerupte, cu o lună înainte de începerea tratamentului, pe toată durata tratamentului și timp de o 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, atunci când se alege metoda de contracepție și este necesară o implicare în discuție a pacientei, pentru a garanta angajamentul acesteia și respectarea măsurilor alese.
- Chiar dacă are amenoree, pacienta trebuie să urmeze toate recomandările privind contracepția eficientă.
- Pacienta este informată și înțelege consecințele potențiale asupra sarcinii și necesitatea unui consult rapid în cazul în care există risc 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, cu excepția cazului în care medicul consideră că există motive convingătoare care indică faptul 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 eficace 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 terminarea tratamentului. Datele și rezultatele testelor de sarcină trebuie să fie documentate.

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

Dacă apare sarcina 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, în cazul în care nu utilizează metode de contracepție eficace. Dacă medicul prescriptor nu este în măsură să furnizeze aceste 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 timp de cel puțin 1 lună înainte de începerea tratamentului, pe durata tratamentului și continuată pentru cel puțin 1 lună după întreruperea tratamentului cu isotretinoin, chiar și la pacientele cu amenoree.

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

Testarea sarcinii

Conform practicii locale, se recomandă să se efectueze teste de sarcină sub control medical, cu o sensibilitate minimă de 25 mUI/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 (preferabil 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 programate la intervale regulate, ideal lunar. Necesitatea testelor de sarcină repetate, sub control medical, în fiecare lună, trebuie determinată conform practicii locale, inclusiv cu luarea în considerare a activității sexuale a pacientei, a istoricului recent a 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, pacientele trebuie să efectueze un test de sarcină final.

Restricții de prescriere și eliberare

Durata prescrierii de Sotret 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 Sotret trebuie să aibă loc în aceeași zi. Isotretinoin trebuie eliberat în maximum 7 zile de la prescripție.

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.

Pacienți bărbați

Datele disponibile sugerează faptul că nivelul expunerii materne la spermatozoizii pacienților tratați cu Sotret nu este suficient de mare pentru a fi asociat cu efectele teratogene ale Sotret.

Pacienților bărbați trebuie să li se amintească faptul că nu trebuie să împartă medicația lor cu nimeni, în mod special nu cu femeii.

Precauții suplimentare

Pacienții trebuie instruiți ca niciodată să nu dea acest medicament altei persoane și să înapoieze farmacistului orice capsule neutilizate la sfârșitul tratamentului.

Pacienții nu trebuie să doneze sânge în timpul tratamentului și timp de o lună după întreruperea tratamentului cu isotretinoin, din cauza riscului potențial asupra fătului în cazul în care primitoarea transfuziei este gravidă.

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, ideea suicidară, tentative de suicid și suicid (vezi pct. 4.8). O atenție deosebită trebuie acordată pacienților cu antecedente de depresie și toți pacienții trebuie monitorizați pentru semne de depresie și îndrumați pentru tratamentul adecvat, dacă este necesar. Totuși, întreruperea tratamentului cu isotretinoin poate fi insuficientă pentru ameliorarea simptomelor și, de aceea, poate fi necesară evaluarea ulterioară psihiatrică sau psihologică.

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

Tulburări cutanate și ale țesutului subcutanat

Exacerbarea acută a acneei este observată ocazional în perioada inițială, dar aceasta scade pe măsura continuării tratamentului, de obicei în decurs de 7 - 10 zile și, în general, nu necesită ajustarea dozei.

Trebuie evitată expunerea la lumina solară intensă sau la radiații UV. Dacă este cazul, trebuie utilizat un produs pentru protecție solară, cu un factor de protecție mare, de cel puțin SPF 15.

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

Trebuie evitată administrarea concomitentă a isotretinoinului cu medicamente cheratolitice topice sau cu medicamente anti-acneice exfoliante, deoarece iritația locală poate crește (vezi pct. 4.5).

Pacienții trebuie sfătuiți să utilizeze de la începutul tratamentului un unguent sau o cremă de hidratare a pielii și un balsam de buze, deoarece isotretinoinul poate produce uscăciunea pielii și a buzelor.

După punerea pe piață, au existat raportări de reacții cutanate severe asociate cu administrarea de isotretinoin (de exemplu eritem poliform (EP), sindrom Stevens-Johnson (SSJ) și necroliză epidermică toxică (NET)). Deoarece poate fi dificil ca aceste evenimente să se diferențieze de alte reacții cutanate care pot apărea (vezi pct. 4.8), pacienții trebuie informați cu privire la semne și simptome și monitorizați atent pentru reacțiile cutanate severe. Dacă este suspectată o reacție cutanată severă, tratamentul cu isotretinoin trebuie întrerupt.

Reacții alergice

Rareori au fost raportate reacții anafilactice, în unele cazuri după expunerea topică anterioară la retinoizi. Reacțiile cutanate alergice sunt raportate mai puțin frecvent. Au fost raportate cazuri grave de vasculită alergică, frecvent asociate cu purpură (hematoame și pete de culoare roșie) la nivelul extremităților și implicare extracutanată. Reacțiile alergice severe necesită întreruperea tratamentului și monitorizare atentă.

Tulburări oculare

Xeroftalmia, opacitatea corneană, scăderea vederii nocturne și cheratita se rezolvă de obicei după întreruperea tratamentului. Au fost raportate cazuri de xeroftalmie, care nu au trecut după întreruperea tratamentului. Xeroftalmia poate fi ameliorată prin aplicarea unui unguent ocular lubrifiant sau prin aplicarea tratamentului de substituție a lacrimilor. Poate apărea intoleranța la lentile de contact, ceea ce poate face necesară purtarea ochelarilor de către pacient în timpul tratamentului.

De asemenea, s-a raportat vedere nocturnă scăzută și debutul la unii pacienți a fost brusc (vezi pct. 4.7). Pacienții care prezintă tulburări de vedere trebuie să solicite consultul unui medic oftalmolog. Întreruperea tratamentului cu isotretinoin poate fi necesară.

Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv

La pacienții cărora li s-a administrat isotretinoin, în special la cei care efectuează o activitate fizică intensă, au fost raportate mialgie, artralgie și concentrații crescute ale creatinfosfokinazei serice (vezi pct. 4.8). În unele cazuri, aceasta poate duce la rabdomioliză cu risc vital.

Modificări osoase, incluzând închidere prematură a epifizei, hiperostoză și calcifiere a tendoanelor și ligamentelor au fost observate după câțiva ani de administrare, la doze foarte mari, pentru tratamentul tulburărilor de cheratinizare. În general, valorile dozei, durata tratamentului și doza cumulată totală la acești pacienți depășesc cu mult dozele recomandate pentru tratamentul acneei.

Sacroileita a fost raportată la pacienții expuși la isotretinoin. Pentru a diferenția sacroileita de alte tipuri de durere de spate, la pacienții cu semne clinice de sacroileită, poate fi necesară o evaluare suplimentară, inclusiv imagistică, cum ar fi RMN. În cazurile raportate după punerea pe piață, sacroileita s-a ameliorat după întreruperea tratamentului cu Sotret și după tratamentul adecvat.

Hipertensiune intracraniană benignă

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

Tulburări hepatobiliare

Valorile serice ale enzimelor hepatice trebuie verificate înainte de tratament, la o lună după începerea tratamentului și apoi la intervale de 3 luni, cu excepția cazului în care monitorizarea mai frecventă este indicată clinic. Au fost raportate creșteri tranzitorii și reversibile ale valorilor serice ale transaminazelor hepatice. În multe cazuri aceste modificări au fost în limita valorilor normale, iar concentrațiile au revenit la valorile inițiale în timpul tratamentului. Totuși, în cazul unor creșteri

persistente ale valorilor serice ale transaminazelor, relevante clinic, trebuie avută în vedere scăderea dozei sau întreruperea tratamentului.

Insuficiență renală

Insuficiența renală nu afectează farmacocinetica isotretinoinului. Ca urmare, isotretinoinul poate fi administrat la pacienții cu insuficiență renală. Cu toate acestea, se recomandă ca pacienții să înceapă tratamentul cu o doză mică și aceasta să fie mărită treptat, până la doza maximă tolerată (vezi pct. 4.2).

Metabolismul lipidic

Concentrațiile serice ale lipidelor (în condiții de repaus alimentar) trebuie verificate înaintea tratamentului, la o lună după începerea tratamentului și apoi la intervale de 3 luni, cu excepția cazului în care monitorizarea mai frecventă este indicată clinic. Concentrațiile serice ale lipidelor revin de obicei la valori normale odată cu scăderea dozei sau la întreruperea tratamentului și pot, de asemenea, să răspundă la măsuri legate de regimul alimentar.

Isotretinoinul a fost asociat cu o creștere a concentrațiilor plasmatice ale trigliceridelor. Administrarea isotretinoinului 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 asociate uneori cu pancreatita acută, care poate fi letală.

Tulburări gastro-intestinale

Isotretinoinul a fost asociat cu boala intestinală inflamatorie (inclusiv ileita regională), la pacienți fără antecedente de tulburări intestinale. Pacienții cu diaree severă (hemoragică) trebuie să întrerupă imediat administrarea isotretinoinului.

Pacienți cu risc crescut

La pacienții cu diabet zaharat, obezitate, alcoolism sau tulburare metabolică lipidică care urmează tratament cu isotretinoin, pot fi necesare verificări mai frecvente ale lipidemiei și/sau ale glicemiei. În timpul tratamentului cu isotretinoin, au fost raportate valori crescute ale glicemiei în condiții de repaus alimentar și noi cazuri de diabet zaharat.

Sotret conține sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per capsulă, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5. Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Pacienții nu trebuie să utilizeze vitamina A ca medicație concomitentă, din cauza riscului de dezvoltare a hipervitaminozei A.

La administrarea concomitentă a isotretinoinului și tetraciclinelor au fost raportate cazuri de hipertensiune intracraniană benignă (*pseudotumor cerebri*). Ca urmare, tratamentul concomitent cu tetraciline trebuie evitat (vezi pct. 4.3 și pct. 4.4).

Trebuie evitată administrarea concomitentă a isotretinoinului cu medicamente antiacneice (de uz topic) cheratolitice sau exfoliante, deoarece poate crește iritația locală (vezi pct. 4.4).

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

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

Malformațiile fetale asociate cu expunerea la isotretinoin includ anomalii ale sistemului nervos central (hidrocefalie, malformații/anomalii cerebelare, 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 sunt tetralogia Fallot, transpoziția vaselor mari, defecte septale), anomalii ale timusului și glandei paratiroide. Există, de asemenea, o incidență crescută de avort spontan.

Dacă o femeie tratată cu isotretinoin rămâne gravidă, tratamentul trebuie întrerupt, iar pacienta trebuie trimisă la un medic specialist sau cu experiență în teratologie, pentru evaluare și recomandări.

Alăptarea

Isotretinoinul este puternic lipofil, ca urmare este foarte posibilă trecerea isotretinoinului în laptele matern. Din cauza posibilității apariției reacțiilor adverse la mamă și la copilul expus prin laptele matern, Sotret este contraindicat în timpul alăptării (vezi pct. 4.3).

Fertilitatea

În doze terapeutice, isotretinoinul nu afectează numărul, motilitatea și morfologia spermatozoizilor și nu pune în pericol formarea și dezvoltarea embrionului provenit de la bărbații cărora li se administrează isotretinoin.

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

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

În timpul tratamentului cu isotretinoin a fost raportat un număr de cazuri de vedere nocturnă scăzută și, în cazuri rare, acestea au persistat după terminarea tratamentului (vezi pct. 4.4 și pct. 4.8). Deoarece debutul la unii pacienți a fost brusc, pacienții trebuie atenționați în legătură cu această problemă potențială și avertizați să fie precauți atunci când conduc vehicule sau folosesc utilaje.

Foarte rar au fost raportate somnolență, amețeli și tulburări de vedere. Pacienții trebuie să fie atenționați că, în cazul în care prezintă aceste reacții adverse, nu trebuie să conducă vehicule și să folosească utilaje sau să participe la alte activități în care aceste simptome ar putea reprezenta un pericol pentru ei înșiși sau pentru alte persoane.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Unele dintre reacțiile adverse asociate cu administrarea isotretinoinului sunt legate de doză. Reacțiile adverse sunt, în general, reversibile după modificarea dozei sau întreruperea tratamentului, cu toate acestea unele pot persista după ce tratamentul a fost oprit. Următoarele simptome sunt cele mai frecvente reacții adverse raportate în cazul administrării isotretinoinului: uscăciune a pielii, uscăciune la nivelul mucoaselor, de exemplu la nivelul buzelor (cheilită), mucoasei nazale (epistaxis) și ochilor (conjunctivită).

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

În tabelul de mai jos este prezentată frecvența reacțiilor adverse calculată din datele cumulate provenite din studii clinice la care au participat 824 pacienți și din datele după punerea medicamentului pe piață. Reacțiile adverse sunt enumerate mai jos în funcție de clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe (ASO) și de frecvență. Categoriile de frecvență sunt definite ca foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10000$) și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvență și a clasificării ASO, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 1 Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel la pacienții tratați cu isotretinoin

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente	Rare	Foarte rare	Cu frecvență necunoscută*
Infecții				Infecții bacteriene (mucocutanate) cu microorganisme Gram-pozitiv	
Tulburări hematologice și limfatice	Trombocitopenie, anemie, trombocitoză, viteză de sedimentare a hematiilor (VSH) crescută	Neutropenie		Limfadenopatie	
Tulburări ale sistemului imunitar			Reacții anafilactice, hipersensibilitate, reacții cutanate alergice		
Tulburări metabolice și de nutriție				Diabet zaharat, hiperuricemie	
Tulburări psihice			Depresie, depresie agravată, tendințe agresive, anxietate, modificări ale dispoziției	Suicid, tentativă de suicid, ideea suicidară, tulburări psihotice, comportament anormal	
Tulburări ale sistemului nervos		Cefalee		Hipertensiune intracraniană benignă, convulsii, somnolență, amețeli	

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente	Rare	Foarte rare	Cu frecvență necunoscută*
Tulburări oculare	Blefarită, conjunctivită, xeroftalmie, iritație oculară			Edem papilar (semn de hipertensiune intracraniană benignă), cataractă, daltonism (deficiențe în vizualizarea culorilor), intoleranță la lentilele de contact, opacitate corneană, vedere nocturnă scăzută, cheratită, fotofobie, tulburări de vedere, vedere însoțită	
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 inflamatorie intestinală, colită, ileită, pancreatită, hemoragie gastro-intestinală, diaree hemoragică, greață, uscăciune la	

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente	Rare	Foarte rare	Cu frecvență necunoscută*
Tulburări hepatobiliare	Valori serice crescute ale transaminazelor (vezi pct. 4.4)			Hepatită	
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Prurit, erupții cutanate tranzitorii eritematoase, dermatită, cheilită, xerodermie, exfoliere localizată, fragilitate cutanată (risc de apariție a leziunilor prin frecare)		Alopecie	Acnee fulminantă, acnee agravată (erupție acneică), eritem (facial), exantem, tulburări ale creșterii părului, hirsutism, distrofie a unghiilor, paronichie, reacție de fotosensibilitate, granulom piogen, hiperpigmentare cutanată, hiperhidroză	Eritem polimorf, sindrom Stevens-Johnson, necroliză epidermică toxică
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Artralgie, mialgie, lombalgie (în special la pacienții copii și adolescenți)			Artrită, calcinoză (calcifiere a ligamentelor și tendoanelor), închidere prematură a epifizelor, exostoza, (hiperostoza), densitate osoasă scăzută,	Rabdomioliză, sacroileită
Tulburări renale și ale căilor urinare				Glomerulonefrită	Uretrită
Tulburări ale aparatul ui genital și ale sânului					Disfuncție sexuală, inclusiv disfuncție erectilă și scăderea libidoului, ginecomastie, uscăciune vulvovaginală

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente	Rare	Foarte rare	Cu frecvență necunoscută*
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare				Formare de țesut de granulație (formare crescută a acestuia), stare generală de rău	
Investigații diagnostice	Hipertrigliceridemie, concentrații serice scăzute ale lipoproteinelor cu densitate mare	Hipercolesterolemie, hiperglicemie, hematurie, proteinurie		Creșteri ale concentrației serice a 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

Isotretinoinul este un derivat de vitamină A. Cu toate că toxicitatea acută a isotretinoinului este redusă, semnele de hipervitaminoză pot apărea în cazuri de supradozaj accidental. Manifestările toxicității acute cu vitamină A includ cefalee severă, greață sau vărsături, somnolență, iritabilitate și prurit. Semnele și simptomele supradozajului accidental sau deliberat cu isotretinoin vor fi probabil similare. Este de așteptat ca aceste simptome să fie reversibile și să se reducă, fără să necesite tratament.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: retinoid pentru tratamentul acneei, codul ATC: D10BA01

Mecanism de acțiune

Isotretinoinul este un stereoizomer al acidului retinoic all-trans (tretinoin). Mecanismul de acțiune exact al isotretinoinului nu a fost încă elucidat în detaliu, dar s-a stabilit că îmbunătățirea observată în tabloul clinic al acneei severe este asociată cu supresia activității glandei sebacee și cu diminuarea, demonstrată histologic, a dimensiunilor glandelor sebacee. Mai mult, s-a stabilit un efect antiinflamator al isotretinoinului la nivelul dermului.

Eficacitate și siguranță clinică

Hipercornifierea stratului epitelial al unității pilosebacee duce la vărsarea corneocitelor în canal și blocaj indus de cheratină și de excesul de sebum. Aceasta este urmată de formarea unui comedon și, eventual, a leziunilor inflamatorii. Isotretinoinul inhibă proliferarea sebocitelor și pare să acționeze în acnee prin reconfigurarea programului ordonat de diferențiere. Sebumul este un substrat principal

pentru creșterea *Propionibacterium acnes*, și, ca urmare, producerea redusă de sebum inhibă colonizarea bacteriană a canalului.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Absorbția isotretinoinului din tractul gastro-intestinal este variabilă și liniară cu doza în intervalul de doze terapeutice. Biodisponibilitatea absolută a isotretinoinului nu a fost determinată, deoarece medicamentul nu este disponibil sub formă de medicament cu administrare intravenoasă, dar extrapolarea din studiile efectuate la câine sugerează o biodisponibilitate sistemică relativ scăzută și variabilă. În cazul în care isotretinoinul este administrat cu alimente, biodisponibilitatea este dublată față de administrarea în condiții de repaus alimentar.

Distribuție

Isotretinoinul se leagă în proporție mare de proteinele plasmatică, în special de albumină (99,9%). Volumul de distribuție al isotretinoinului la om nu a fost determinat, deoarece isotretinoinul nu este disponibil sub formă de medicament cu administrare intravenoasă. La om sunt disponibile puține informații referitoare la distribuția tisulară a isotretinoinului. Concentrațiile de isotretinoin la nivelul epidermei reprezintă doar jumătate din concentrațiile plasmatică. Concentrațiile plasmatică de isotretinoin sunt de aproximativ 1,7 ori mai mari față de cele din sângele integral, ca urmare a pătrunderii reduse a isotretinoinului în eritrocite.

Metabolizare

După administrarea orală a isotretinoinului au fost identificați în plasmă trei metaboliți principali: 4-oxo-isotretinoin, tretinoin (acid retinoic all-trans) și 4-oxo-tretinoin. În cadrul mai multor teste *in vitro*, acești metaboliți au demonstrat acțiune biologică. Într-un studiu clinic, s-a demonstrat că 4-oxo-isotretinoin a contribuit în mod semnificativ la acțiunea isotretinoinului (scăderea ratei de excreție în sebum, în pofida absenței efectelor asupra concentrațiilor plasmatică de isotretinoin și tretinoin). Alți metaboliți minori includ glucuronoconjugatii. Metabolitul principal este 4-oxo-isotretinoinul, cu concentrații plasmatică la starea de echilibru de 2,5 ori mai mari decât cele ale compusului de bază.

Isotretinoinul și tretinoinul (acidul retinoic all-trans) sunt metabolizați reversibil (interconverțiți) și, ca urmare, metabolizarea tretinoinului este legată de cea a isotretinoinului. S-a estimat că 20-30% din doza de isotretinoin este metabolizată prin izomerizare.

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

Eliminare

După administrarea orală a isotretinoinului radiomarcant, fracțiuni aproximativ egale din doză au fost regăsite în urină și în materiile fecale. După administrarea orală a isotretinoinului, timpul de înjumătățire prin eliminare al medicamentului nemodificat la pacienții cu acnee are o valoare medie de 19 ore. Timpul de înjumătățire prin eliminare al 4-oxo-isotretinoinului este mai mare, cu o valoare medie de 29 ore.

Isotretinoinul este un retinoid fiziologic, iar concentrațiile retinoidului endogen sunt atinse în aproximativ două săptămâni după terminarea tratamentului cu isotretinoin.

Insuficiență hepatică

Deoarece isotretinoinul este contraindicat la pacienții cu insuficiență hepatică, există informații limitate privind cinetica isotretinoinului la acest grup de pacienți.

Insuficiență renală

Insuficiența renală nu scade în mod semnificativ clearance-ul plasmatic al isotretinoinului sau 4-oxo-isotretinoinului.

5.3 Date preclinice de siguranță

Toxicitate acută

Toxicitatea orală acută a isotretinoinului a fost determinată la diferite specii de animale. DL50 este de aproximativ 2000 mg/kg la iepure, de aproximativ 3000 mg/kg la șoarece și de peste 4000 mg/kg la șobolan.

Toxicitate cronică

Un studiu pe termen lung, de peste 2 ani, efectuat la șobolan (doza de isotretinoin cuprinsă între 2,8 și 32 mg/kg și zi), a evidențiat căderea parțială a părului și hipertrigliceridemie la grupurile cu doză mai mare. Spectrul reacțiilor adverse la isotretinoin la rozătoare se aseamănă mult, prin urmare, cu cel al vitaminei A, dar nu include calcifierile tisulare și organice masive observate în cazul administrării vitaminei A la șobolan. Modificările hepatocitelor, observate în cazul administrării vitaminei A, nu au apărut cu isotretinoin.

Toate reacțiile adverse observate în cadrul sindromului de hipervitaminoză A au fost reversibile spontan după întreruperea administrării isotretinoinului. Chiar și animalele din studiu cu stare generală precară au prezentat ameliorări în mare parte, în decurs de 1-2 săptămâni.

Teratogenitate

Ca și în cazul altor derivați de vitamină A, în studiile efectuate la animale, isotretinoinul s-a dovedit a fi teratogen și embriotoxic.

Din cauza potențialului teratogen al isotretinoinului, există consecințe terapeutice la administrarea acestuia 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, isotretinoinul nu s-a dovedit a fi mutagen.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Conținutul capsulei:

Ulei de soia hidrogenat
Ulei vegetal hidrogenat
Ceară albă de albine
Edetat disodic
Butilhidroxianisol (E 320)
Ulei de soia rafinat
Polisorbat 80

Învelișul capsulei:

Gelatină
Glicerol (E 422)
Oxid roșu de fer (E 172)
Dioxid de titan (E 171)
Parafină lichidă ușoară

Cerneală de imprimare:

Opacode S-1-17823 Black care conține:
Shellac 45% (20% esterificată în etanol)
Oxid negru de fer (E 172)
Propilenglicol (E 1520)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

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

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blister din PVC-PE-PVdC/Al-PE-hârtie
Blisterele sunt ambalate în cutie de carton.

Ambalaje cu 20, 30, 50, 60, 90 sau 100 capsule.

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

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

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

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Terapia SA
Str. Fabricii, nr. 124, Cluj-Napoca
România

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

14668/2022/01-06
14669/2022/01-06

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Septembrie 2017
Data ultimei reînnoiri a autorizației: Septembrie 2022

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Octombrie 2022