

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

RETIN-A 0,05 %

krém

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Retin-A 0,05 %: tretinoinum 0,50 mg v 1 g

Pomocné látky: stearylalkohol, butylhydroxytoluen E321, kyselina sorbová E 200

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Krém

Popis přípravku: jemný, nažloutlý krém se slabým zápachem po vosku, homogenní

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Retin-A je určen k topické léčbě acne vulgaris.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dospělí

Retin-A se aplikuje jednou denně před spaním v odpovídajícím množství, které lehce pokryje všechna postižená místa. Před léčbou krémem Retin-A je třeba postižené oblasti důkladně omýt vodou a neparfemovaným mýdlem. Postižená místa se nemají mýt častěji než dvakrát denně. Po umytí má být kůže jemně a úplně osušena, nikoli drhnutím. Před aplikací krému Retin-A je třeba nechat léčené oblasti nejméně 20 až 30 minut oschnout.

Po aplikaci krému Retin-A se mohou na ošetřených místech dostavit pocity tepla nebo přechodného pálení. Pokud je Retin-A aplikován dle doporučení, může působit nepatrné zarudnutí kůže podobné slabému opálení při slunění. V případech, kdy je nutné přechodně ukončit léčbu nebo snížit frekvenci aplikace, může být léčba obnovena nebo frekvence aplikace znovu zvýšena za situace, kdy bude pacient schopen léčbu tolerovat.

Nadměrná aplikace krému Retin-A nepřináší rychlejší nebo významnější výsledky. Mohou se naopak dostavit výrazné zarudnutí, odlupování pokožky nebo jiné obtíže. Pokud dojde k nadměrné aplikaci nedopatřením nebo z přílišné horlivosti, je zapotřebí na několik dní Retin-A vysadit a teprve poté obnovit léčbu.

Terapeutický účinek je možné pozorovat po dvou až třech týdnech léčby, avšak k definitivnímu zjevnému zlepšení může být zapotřebí déle než šesti týdnů. Během prvních týdnů léčby může dojít

k exacerbaci zánětlivých lézí. Je to způsobeno účinkem na hluboké dříve skryté léze a není to důvodem k ukončení léčby. Jakmile se dostaví uspokojivá léčebná odezva, je možné udržovat toto zlepšení při nižší frekvenci aplikací.

Pacienti léčení krémem Retin-A mohou používat kosmetické a hydratační prostředky, avšak před aplikací krému Retin-A je nutné postižená místa důkladně očistit (viz bod 4.4).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost u dětí nebyla stanovena.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Místní podráždění

Zahájení léčby nebo léčba krémem Retin-A se nedoporučuje v případě přítomnosti známek podráždění kůže (např. zarudnutí, odlupování pokožky, svědění, spálení při slunění atd.). Léčbu je možno znovu zahájit až po odeznění těchto příznaků.

U některých zvláště citlivých osob může Retin-A vyvolat závažné místní zarudnutí, otok, svědění, zahřátí, pálení nebo palčivou bolest, tvorbu puchýřů, krust a/nebo odlupování pokožky v místě aplikace. Pokud dochází k takovému stupni podráždění, pacient by měl být instruován, buď aby snížil frekvenci aplikace nebo aplikaci dočasně ukončil.

Byly popsány případy závažného podráždění ekzematózní pokožky tretinoinem, a proto by u těchto pacientů měl být tretinoin používán s nejvyšší opatrností. Pokud nastane závažné nebo přetrvávající podráždění, pacientovi má být doporučeno ukončit aplikaci krému Retin-A úplně a v případě nutnosti navštívit lékaře.

K minimalizaci možnosti průvodního podráždění kůže je zapotřebí zamezit kontaktu s očima, očními víčky, nosními otvory, ústy, mukózními membránami nebo dalšími místy, která není zapotřebí léčit.

Extrémní počasí, např. vítr, chlad a nízká vlhkost vzduchu, mohou být iritující pro pleť léčenou krémem Retin-A a mohou způsobovat její vysušování.

Pacienti mohou odstraňovat ochlupení jako obvykle (např. vytrháváním, elektrodepilací, depilací), avšak nikoli večer před aplikací krému Retin-A, protože by mohlo dojít k podráždění pokožky.

Prostředky k trvalé ondulaci, přípravky na bázi vosků, parfemovaná mýdla a parfemované šampony někdy dráždí i normální pokožku. Je zapotřebí zamezit kontaktu těchto přípravků s postiženými oblastmi, které jsou léčeny krémem Retin-A.

Slunění

Vystavení slunečnímu záření, včetně ultrafialových zářičů, může vyvolat další podráždění. V průběhu léčby tretinoinem by proto měla být expozice vyloučena nebo minimalizována. Pacientům vystaveným slunečnímu záření by mělo být doporučeno nepoužívat přípravek, dokud nedojde k úplnému zotavení kůže z důvodu možného závažného podráždění citlivé pokožky. Pacienti, kteří mohou být vystaveni slunečnímu záření z profesních důvodů a pacienti s vrozenou citlivostí ke slunečnímu záření, by měli být léčeni se zvláštní opatrností.

Pokud nelze pobyt na slunci vyloučit, doporučuje se na postižených místech používat krémy na opalování a ochranný oděv.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Následující léky nebo přípravky by měly být užívány s opatrností z důvodů možných interakcí s tretinoinem. Před zahájením léčby krémem Retin-A je doporučeno ponechat odeznít účinky těchto látek:

- souběžnou lokální medikaci
- přípravky obsahující benzoylperoxid, síru, resorcinol nebo kyselinu salicylovou;
- toaletní potřeby, které mají abrazivní, vysušující nebo deskvamační účinek, včetně mýdel, šamponů, kosmetiky a přípravků s vysokým obsahem alkoholu, adstringencií, aromatických látek nebo citrusů.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Topická aplikace tretinoinu nevykázala teratogenitu u laboratorních potkanů Wistar a králíků v dávkách 1 000 a 320násobku topické dávky pro člověka za předpokladu, že dospělému s hmotností 50 kg je topicky aplikováno 250 mg 1% krému Retin-A. V těchto topických dávkách se však projevovalo opoždění osifikace některých kostí u králíků. U laboratorních potkanů bylo v závislosti na dávce zjištěno zmnožení žeber. Tyto změny byly zhodnoceny jako odchylky od normálního vývoje. Změny osifikace se obvykle spontánně upravují po odstavení mláďat.

Byly hlášeny jednotlivé případy porodních defektů u dětí narozených ženám, které během těhotenství používaly topicky aplikovaný tretinoin. Adekvátní a spolehlivé prospektivní studie nebyly dosud u těhotných žen provedeny a teratogenní hladina tretinoinu v krvi není známa. Retrospektivní kohortová studie u dětí narozených ženám, které během prvního trimestru těhotenství používaly topicky aplikovaný tretinoin, však neprokázala zvýšení výskytu porodních defektů ve srovnání s dětmi narozenými ženám ze stejné kohorty, které topicky aplikovaný tretinoin nepoužívaly. Topicky aplikovaný tretinoin může být v těhotenství používán pouze tehdy, pokud očekávaný terapeutický přínos převyšuje potenciální riziko pro plod (viz bod 5.3).

[Bylo prokázáno, že perorálně podávaný tretinoin v dávkách 2 000, resp. 500násobku topické dávky pro člověka vykazuje u laboratorních potkanů teratogenní, resp. fetotoxické účinky.]

Kojení

Údaje o vylučování tretinoinu do mateřského mléka nejsou dosud známy. Vzhledem ke skutečnosti, že mnoho látek je do mateřského mléka vylučováno, je však při léčbě kojících žen zapotřebí zvýšené opatrnosti.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje nejsou známy.

4.8 Nežádoucí účinky

Bezpečnost tretinoinu topických lékových forem včetně přípravku Retin-A byla hodnocena u 4160 pacientů, kteří se účastnili 23 klinických studií, včetně 4 otevřených a 19 dvojitě zaslepených, placebem kontrolovaných klinických studií. Těchto 23 klinických studií hodnotilo bezpečnost tretinoinu u mužů a žen ve věku 10 až 79 let s poškozenou kůží nebo s acne vulgaris.

Nežádoucí účinky hlášené u pacientů léčených tretinoinem z 19 dvojitě zaslepených, placebem kontrolovaných klinických studií jsou uvedeny v Tabulce 1.

Frekvence nežádoucích účinků řazeny dle následující konvence:

Velmi časté	≥1/10
Časté	≥1/100 až < 1/10
Méně časté	≥1/1 000 až <1/100
Vzácné	≥1/10 000 až <1/1 000
Velmi vzácné	<1/10 000, včetně izolovaných hlášení.

	Nežádoucí účinek	
	Frekvence	
Třída orgánového systému	Méně časté (≥ 1/1000 až <1/100)	Vzácné (≥ 1/10 000 až <1/1000)
Poruchy nervového systému	Bolest hlavy ^a	
Poruchy oka		Podráždění oka ^a
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Hyperkeratóza ^a Podráždění kůže ^a Bolest kůže ^a Erytém ^a Pruritus Papulózní exantém ^a Vyrážka ^a Dermatitida ^a Suchá kůže ^a Odlupování kůže ^a	Otok obličeje ^a Puchýře ^a Odbarvení kůže ^a Hyperpigmentace kůže ^a Hypopigmentace kůže ^a Pocity pálení kůže ^a Strup ^b Fotosenzitivita ^a
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		Pocit horka ^a

^a Frekvence nežádoucího účinku získaná z klinických nebo epidemiologických studií

^b Nežádoucí účinek strup nebyl pozorován v klinických studiích a frekvence byla stanovena za použití „pravidla tří“, jak je popsáno v SPC pokynu z roku 2009. 4160 pacientů vystavených v klinických a epidemiologických studiích děleno 3 (frekvence = 1/1387).

4.9 Předávkování

Retin-A je určen pouze k topickému použití. Nadměrná aplikace krému Retin-A nepřináší rychlejší nebo významnější výsledky. Mohou se naopak dostavit výrazné zarudnutí, odlupování pokožky nebo jiné obtíže. Perorální požití většího množství krému Retin-A může vyvolat stejné nežádoucí účinky jako předávkování perorálně podávaným vitaminem A (např. pruritus, suchá kůže, artralgie, anorexie, zvracení). Při náhodném požití přípravku lze bezprostředně provést výplach žaludku nebo vyvolat zvracení. Všechna další léčba by měla být podpůrná.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Přípravky proti akné pro kožní podání, retinoidy ke kožnímu podání proti akné, tretinoin
ATC kód: D10A D01

Přesný mechanismus účinku není dosud znám, současná úroveň znalostí potvrzuje, že účinek tretinoinu při léčbě akné spočívá v jeho schopnosti ovlivňovat abnormální folikulární keratinizaci. Komedony akné se formují ve folikulech s výrazně keratinizovanými epiteliálními buňkami. Nahromadění keratinizovaného materiálu ve folikulech způsobuje tvorbu komedonů. Tretinoin podporuje rozvolnění zrohovatělých buněk a zvyšuje uvolnění zrohovatělých buněk z folikulu. Zvýšením mitotické aktivity folikulárního epitelu zvyšuje tretinoin také rychlost obnovy ztenčených volně adheřujících korneocytů. Tímto způsobem tretinoin zabraňuje tvorbě mikrokomedonu, prekursoru léze acne vulgaris.

Tretinoin dále ovlivňuje proliferaci a diferenciaci buněk kůže. Tyto účinky jsou zprostředkovány interakcí tretinoinu s nukleárními proteiny, receptory kyseliny retinové. Aktivace těchto nukleárních receptorů způsobuje změny genové exprese, což má za následek úpravu abnormálních buněčných pochodů. Přesný mechanismus, kterým tretinoinem indukované změny genové exprese regulují kožní funkce, není znám.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Tretinoin je endogenním metabolitem vitamínu A. Při topické aplikaci krému Retin-A dochází k minimální absorpci tretinoinu, který penetruje pouze do epidermis a dermis. Perkutánní absorpce radioaktivně značeného tretinoinu byla neměnná v kumulativní exkreci v moči a stolici u zdravých mužů a žen po jednorázové a/nebo opakované denní aplikaci 0,5%, 0,1% nebo 0,5% tretinoinu krému nebo 0,01% tretinoinu gelu v dávkách 100 mg, 150 mg nebo 500 mg. Průměrná perkutánní absorpce je v rozmezí 1,0 - 3,1 %. Endogenní systémové koncentrace tretinoinu i jeho metabolitů 13-cis-retinové kyseliny (izotretinoinu), všech 4-oxo-retinových kyselin a 13-cis-4-oxo-retinové kyseliny zůstaly po opakovaných denních aplikacích nezměněny.

Distribuce

Přibližně 80% tretinoinu zůstává po aplikaci na povrchu kůže, kdežto penetrace do stratum corneum a vlasových folikulů je vehikulum dependentní. Po počáteční difuzi do stratum corneum, která se projeví během několika minut, další difuze do epidermis a dermis je daleko pomalejší.

Metabolismus

Lokálně aplikovaný tretinoin je metabolizován CYP2C8 a CYP26. Jeho metabolité jsou 13-cis-retinové kyseliny, všech 4-oxo-retinových kyselin a 13-cis-4-oxo-retinové kyseliny.

Vylučování

Po aplikaci radioaktivně značeného tretinoinu ve formě emolientia nebo krému je možno pozorovat prvních 48 hodin vylučování v moči, zatímco radioaktivita byla vyloučena 7 dní po aplikaci především stolicí. V průměru 1 – 1,5% radioaktivity bylo vylučováno v moči a méně než 1% bylo vylučováno ve stolici.

Pediatrická populace

Lze předpokládat, že farmakokinetika tretinoinu topických forem a vzájemných lékových interakcí s tretinoinem topickými formami bude podobná těm, jaká je u dospělých jedinců. Ve 12 týdenní studii léčby tretinoinem gelem u 20mladistvých se středně až závažnou formou akné, nebyly ve 12. týdnu periodě léčby získány plazmatické vzorky obsahující kvantitativní hodnoty tretinoinu.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Všeobecná toxicita

V předklinických studiích bezpečnosti nebyly při jednotlivých dávkách až 2 500 mg/kg podávaných perorálně u laboratorních potkanů pozorovány akutní příznaky toxicity .

Subchronická studie (28denní) u králíků a chronická studie (91týdenní) u myší, kterým byl topicky aplikován tretinoin, vyvolaly typické změny spojené s použitím retinoidů zahrnující alopecii, odlupování kůže, edém, ochablý kožní tonus, zarudnutí, krusty, ulceraci, epidermální hyperplazii a akantózu.

Většina formulací obsahujících tretinoin působila mírně až středně dráždivě na kůži myší a králíků, na oči králíků působila dráždivě jen mírně nebo vůbec. U morčat jako senzibilizátor nepůsobila.

Karcinogenita

Ve studii životnosti u CD-1 myší nevykazoval topicky aplikovaný tretinoin karcinogenní potenciál.

Studie u bezsrstých albinických myší ukazují, že tretinoin může akcelarovat potenciál karcinogenního záření ze solárního simulátoru. V dalších studiích, u mírně pigmentovaných bezsrstých myší, kterým byl aplikován tretinoin a které byly vystaveny působení karcinogenních dávek UVB záření, byly výskyt i rychlost rozvoje kožních tumorů sníženy. Vzhledem k signifikantně rozdílným experimentálním podmínkám není možné přímé porovnání výsledků uvedených studií, a třebaže význam výsledků těchto studií pro člověka není jasný, pacienti by měli omezit pobyt na slunci na minimum.

Mutagenita

Tretinoin není mutagenní za použití myšího mikronukleárního testu *in vivo*. Mutagenní potenciál tretinoinu byl vyhodnocován také pomocí Amesova testu, rovněž s negativním výsledkem.

Reprodukce / Teratogenita

Perorálně podávaný tretinoin během těhotenství vyvolává v závislosti na dávce a stupni vývoje fetální anomálie několika druhů. V segmentu II perorální a dermatologické studie teratologie u potkanů Wistar byly pozorovány fetální malformace po perorální dávce tretinoinu 10mg/kg, kde jeden plod v každém 3.vrhu vykazoval rozštěpy patra. Po perorální nebo dermatologické aplikaci tretinoinu v dávce 1, 2,5 nebo 5 mg/kg nebyly zaznamenány fetální malformace. Perorální a kožní aplikace tretinoinu v dávce > 2,5 mg/kg vykazovala zvýšený výskyt plodů se skeletálními změnami (vyšší u perorálních), např. degenerovaná žebra. Skeletální změny během léčby nejsou kategorizovány teratogenním výsledkem, ale jako segmentové embryonální změny a nejsou slučitelné s normálním vývojem. Přestože perorální tretinoin vyvolává vyšší incidenci fetálních defektů než dermální tretinoin, souhrnné fetální nerozpoznatelné hodnoty účinků po každé dávce jsou 1mg/kg. Zjištění v těchto dvou výše uvedených studiích jsou konzistentní s výsledky, které byly hlášeny v dřívějších studiích.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

makrogol-2000-stearát, stearylalkohol, kyselina stearová 95%, isopropyl-myristát, butylhydroxytoluen E321, kyselina sorbová E 200, xanthanová klovatina, čištěná voda

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25° C v dobře uzavřené tubě.

6.5 Druh obalu a velikost balení

Hliníková tuba s vnitřní ochrannou vrstvou, zaslepená, polyethylenový šroubovací uzávěr, papírová krabička.

Velikost balení: 30 g

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Všechny nepoužitý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Janssen-Cilag s.r.o., Praha, Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

46/173/77-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

17. 6. 1977 / 4.8.2010

10. DATUM REVIZE TEXTU

20.7.2011