

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Retitren 10 mg mehke kapsule
Retitren 20 mg mehke kapsule

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Retitren 10 mg mehke kapsule: Ena kapsula vsebuje 10,00 mg izotretinoina.
Retitren 20 mg mehke kapsule: Ena kapsula vsebuje 20,00 mg izotretinoina.

Pomožne snovi z znanim učinkom:

Retitren 10 mg mehke kapsule: Ena kapsula vsebuje 132,80 mg rafiniranega sojinega olja, 7,70 mg delno hidrogeniranega sojinega olja, 7,58 mg tekočega sorbitola in 0,0026 mg barvila rdeče 4R.

Retitren 20 mg mehke kapsule: Ena kapsula vsebuje 265,60 mg rafiniranega sojinega olja, 15,40 mg delno hidrogeniranega sojinega olja, 24,26 mg tekočega sorbitola in 0,34 mg barvila rdeče 4R.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Retitren 10 mg mehke kapsule so svetlovijolične barve, ovalne, mehke želatinske kapsule, dolge 10 mm in široke 7 mm, ki vsebujejo rumeno/oranžno motno, viskozno tekočino.

Retitren 20 mg mehke kapsule so kostanjevo rjave barve, ovalne, mehke želatinske kapsule, dolge 13 mm in široke 8 mm, ki vsebujejo rumeno/oranžno motno, viskozno tekočino.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Hujše oblike aken (kot so nodulocistične ali konglobirane akne ali akne, ki povzročajo trajne brazgotine), odporne na ustrezne standardne oblike zdravljenja s sistemskimi antibiotiki in lokalno zdravljenje.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje z izotretinoinom lahko predpiše in nadzoruje le zdravnik, ki ima izkušnje z zdravljenjem hujših oblik aken s sistemskimi retinoidi in se zaveda tveganja ter zahtev za spremljanje bolnikovega zdravljenja.

Odmerjanje

Odrasli, vključno z mladostniki in starejši

Zdravljenje z izotretinoinom je treba začeti z odmerkom 0,5 mg/kg telesne mase na dan. Terapevtski odziv na izotretinoin in nekateri neželeni učinki so odvisni od velikosti odmerka in se razlikujejo med bolniki. Zato je treba odmerek med zdravljenjem prilagoditi posamezniku. Za večino bolnikov se odmerek giblje v območju 0,5 – 1,0 mg/kg telesne mase na dan.

Dolgotrajna remisija aken in delež ponovitev sta v tesni povezavi s skupnim odmerkom, ki ga bolnik prejme med zdravljenjem in ne toliko s trajanjem zdravljenja ali z dnevnim odmerkom. Izkazalo se je, da zdravljenje s skupnim prejetim odmerkom v času zdravljenja nad 120 – 150 mg/kg ne prinese dodatnih koristi. Trajanje zdravljenja je pri posameznem bolniku odvisno od velikosti dnevnega odmerka. Remisijo aken običajno dosežemo s 16 do 24 tedenskim zdravljenjem.

Pri večini bolnikov se popolna odsotnost aken doseže že z enkratnim zdravljenjem. V primeru ponovnega pojava aken se lahko presodi o nadaljnjem zdravljenju z izotretinoinom z enakim dnevnim in skupnim odmerkom kot pri predhodnem zdravljenju. Ker se dodatno izboljšanje aken lahko opazi še do 8 tednov po prekinitvi zdravljenja, mora pred ponovnim zdravljenjem preteči vsaj 8 tednov.

Bolniki s hudo motnjo delovanja ledvic

Pri bolnikih s hudo motnjo delovanja ledvic je treba zdravljenje začeti z manjšim odmerkom (npr. 10 mg/dan). Odmerek je nato treba povečati do 1 mg/kg/dan ali dokler bolnik ne prejema največjega odmerka, ki ga še lahko prenaša (glejte poglavje 4.4).

Pediatrična populacija

Zdravilo Retitren ni indicirano za zdravljenje predpubertetnih aken in se, zaradi pomanjkanja podatkov o učinkovitosti in varnosti, ne priporoča pri bolnikih, mlajših od 12 let.

Bolniki s preobčutljivostjo

Pri bolnikih, ki kažejo hudo preobčutljivost na priporočen odmerek, se zdravljenje lahko nadaljuje z manjšim odmerkom, vendar bo posledično trajanje zdravljenja daljše in tveganje za ponovitev večje. Da bi dosegli največji možen učinek pri teh bolnikih, je treba nadaljevati z največjim odmerkom, ki ga bolnik lahko prenese.

Način uporabe

Kapsule je treba jemati skupaj s hrano enkrat ali dvakrat na dan.

4.3 Kontraindikacije

Izotretinoin je kontraindiciran pri bolnikih s preobčutljivostjo na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Izotretinoin je kontraindiciran pri nosečnicah in doječih materah (glejte poglavje 4.6) ter pri ženskah, ki načrtujejo nosečnost.

Izotretinoin je kontraindiciran pri ženskah v rodni dobi, razen če so izpolnjeni vsi pogoji programa za preprečevanje nosečnosti (glejte poglavje 4.4).

Zdravilo Retitren 10 mg in 20 mg mehke kapsule vsebuje sojino olje, delno hidrogenirano sojino olje in hidrogenirano sojino olje. Zato je zdravilo Retitren 10 mg in 20 mg mehke kapsule kontraindicirano pri bolnikih, ki so alergični na arašide ali sojo.

Izotretinoin je kontraindiciran tudi pri bolnikih

- z jeterno insuficienco
- z izjemno povečanimi vrednostmi lipidov v krvi
- s hipervitaminozo A
- ki se sočasno zdravijo s tetraciklini (glejte poglavje 4.5).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Teratogeni učinki

Zdravilo Retitren je zelo teratogeno pri ljudeh in zelo pogosto povzroča hude in življenjsko ogrožajoče malformacije ploda.

Zdravilo Retitren je absolutno kontraindicirano pri:

- nosečnicah
- ženskah v rodni dobi, razen če so izpolnjeni vsi pogoji programa za preprečevanje nosečnosti.

Program za preprečevanje nosečnosti

To zdravilo je TERATOGENO.

Izotretinoin je kontraindiciran pri ženskah v rodnem obdobju, razen če so izpolnjeni naslednji pogoji programa za preprečevanje nosečnosti:

- bolnica ima hudo obliko aken (kot so nodulocistične ali konglobirane akne ali akne, ki povzročajo trajne brazgotine), odporno na ustrezne standardne oblike zdravljenja s sistemskimi antibiotiki in lokalno zdravljenje (glejte poglavje 4.1 »Terapevtske indikacije«),
- možnost zanositve je treba oceniti pri vseh bolnicah,
- bolnica razume tveganje zaradi teratogenosti,
- bolnica razume, da je potreben strog mesečni nadzor,
- bolnica razume in sprejema potrebo za uporabo zanesljive kontracepcijske zaščite brez prekinitev 1 mesec pred začetkom zdravljenja, med zdravljenjem in še 1 mesec po končanem zdravljenju. Uporabljati mora vsaj eno visoko učinkovito metodo kontracepcije (obliko, neodvisno od uporabnice) ali dve dopolnjujoči obliki kontracepcije, ki sta odvisni od uporabnice,
- pri izbiri kontracepcijske metode je posamezne okoliščine treba oceniti za vsak primer posebej, se pogovoriti z bolnico, da zagotovimo njeno zavzetost in sodelovanje pri izvajanju izbranih ukrepov,
- bolnica mora upoštevati vsa navodila o učinkoviti kontracepciji, tudi če ima amenorejo,
- bolnica je obveščena in razume možne posledice nosečnosti in potrebo po takojšnjem posvetu z zdravnikom, če obstaja tveganje za zanositev ali če zanosi,
- bolnica razume potrebo in sprejme redna testiranja nosečnosti pred, mesečno med zdravljenjem in 1 mesec po zaključku zdravljenja,
- bolnica potrdi, da je razumela tveganje in potrebno previdnost pri uporabi izotretinoina.

Zgoraj omenjeni pogoji veljajo tudi za ženske, ki trenutno niso spolno aktivne, razen če zdravnik presodi, da obstaja prepričljiv razlog, da ni tveganja za nosečnost.

Lečeči zdravnik mora zagotoviti, da:

- bolnica razume in izpolnjuje zgoraj navedene pogoje za preprečevanje nosečnosti,
- bolnica potrdi, da je seznanjena s prej omenjenimi pogoji,
- bolnica razume, da mora redno in pravilno uporabljati eno visoko učinkovito metodo kontracepcije (obliko neodvisno od uporabnice) ali dve dopolnjujoči metodi kontracepcije, ki sta odvisni od uporabnice, najmanj 1 mesec pred začetkom zdravljenja, uporablja učinkovito zaščito med celotnim zdravljenjem in še najmanj 1 mesec po zaključku zdravljenja,
- bolnica ima negativen test nosečnosti pred, med in 1 mesec po zaključku zdravljenja. Datumi in rezultati testov nosečnosti morajo biti zabeleženi.

Če pride do zanositve pri bolnici, ki je zdravljena z izotretinoinom, je zdravljenje potrebno prekiniti in bolnico napotiti na pregled in posvet k zdravniku specialistu ali zdravniku z izkušnjami s področja teratologije.

Če pride do zanositve pri bolnici po prenehanju zdravljenja, obstaja tveganje za hude in resne malformacije ploda. Tveganje obstaja, dokler se zdravilo popolnoma ne izloči, kar je en mesec po koncu zdravljenja.

Kontracepcija

Bolnice morajo dobiti izčrpne informacije o zaščiti pred zanositvijo in jim svetovati učinkovito kontracepcijo, če le te ne uporabljajo. Če zdravnik, ki predpiše zdravilo, ne more dati teh informacij, mora bolnico napotiti k ustreznemu zdravstvenemu delavcu.

Najmanjša zahteva za bolnice v rodni dobi je, da uporabljajo najmanj eno visoko učinkovito metodo kontracepcije (neodvisno od uporabnice), ali dve dopolnjujoči metodi kontracepcije, ki sta odvisni od uporabnice. Kontracepcijo je treba uporabljati najmanj 1 mesec pred začetkom zdravljenja, med zdravljenjem in najmanj 1 mesec po zaključku zdravljenja z izotretinoinom, tudi pri bolnicah z amenorejo.

Pri izbiri kontracepcijske metode je posamezne okoliščine treba oceniti za vsak primer posebej, se pogovoriti z bolnico, da zagotovimo njeno zavzetost in sodelovanje pri izvajanju izbranih ukrepov.

Test nosečnosti

Glede na lokalna priporočila se priporoča, da se izvaja zdravniško nadzorovane teste nosečnosti z minimalno občutljivostjo 25 mi.e./ml, kot sledi.

Pred pričetkom zdravljenja:

Najmanj en mesec po tem, ko je bolnica pričela uporabljati kontracepcijo in tik preden (priporočljivo nekaj dni) ji je prvič predpisano zdravilo, mora bolnica opraviti zdravniško nadzorovan test nosečnosti. Ta test mora zagotoviti, da bolnica ni noseča, ko prične z zdravljenjem z izotretinoinom.

Kontrolni obiski

Kontrolni obiski morajo biti vnaprej dogovorjeni v rednih presledkih, priporočljivo mesečno. Potrebo po ponavljajočih vsakomesečnih zdravniško nadzorovanih testih nosečnosti je treba določiti glede na lokalne smernice, z upoštevanjem bolničine spolne aktivnosti, anamneze menstruacij (nenormalna menstruacija, izostale menstruacije ali amenoreja) in metode kontracepcije. Kjer je indiciran, je treba test nosečnosti izvesti na dan obiska, pri katerem se predpiše zdravilo, ali v roku 3 dni pred obiskom.

Zaključek zdravljenja

1 mesec po zaključku zdravljenja mora ženska opraviti zadnji test nosečnosti.

Omejitve pri predpisovanju in izdajanju zdravila

Ženskam v rodni dobi naj se zdravilo Retitren ne bi predpisalo za več kot 30 dni, da lahko zagotovimo redne obiske, vključno s testiranjem nosečnosti in spremljanjem bolnice. Najbolje bi bilo, da se test nosečnosti izvede na isti dan, kot se predpiše recept in izda zdravilo Retitren. Izotretinoin se mora izdati v največ 7 dneh po predpisu recepta.

Ti mesečni kontrolni obiski bodo zagotovili izvajanje rednih testov nosečnosti ter spremljanje in da bolnica ne bo noseča, preden bo prejela naslednji cikel zdravila.

Moški bolniki

Razpoložljivi podatki kažejo, da maternalna izpostavljenost semenčicam bolnikov, ki prejemajo zdravilo Retitren, ni dovolj velika, da bi prispevala k teratogenemu učinku zdravila Retitren. Moške bolnike je treba opozoriti, da zdravila ne dajejo drugim, še posebno ne ženskam.

Dodatni previdnostni ukrepi

Bolnike je treba poučiti, da tega zdravila nikoli ne smejo dajati drugim in da morajo po končanem zdravljenju vse neporabljene kapsule vrniti farmacevtu.

Med zdravljenjem in en mesec po končanem zdravljenju z izotretinoinom bolniki ne smejo darovati krvi zaradi možnega škodljivega vpliva na plod nosečnice, ki bi prejela transfuzijo krvi.

Izobraževalno gradivo

Da bi se preprečila izpostavljenost ploda izotretinoinu, bo imetnik dovoljenja za promet z zdravilom, v pomoč zdravnikom, farmacevtom in bolnikom, priskrbel izobraževalno gradivo, v katerem so poudarjena opozorila o teratogenosti izotretinoina, nasveti o kontracepciji pred začetkom zdravljenja in smernice o izvajanju testa nosečnosti.

Zdravnik mora vsem bolnikom, tako ženskam kot moškim, dati podrobne informacije o tveganju za teratogenost in strogih ukrepih za preprečevanje nosečnosti, kot so opisani v programu za preprečevanje nosečnosti.

Psihiatrične motnje

Pri bolnikih, zdravljenih z izotretinoinom, so poročali o pojavu depresije, poslabšanju depresije, o pojavu anksioznosti, težnjah k nasilnemu vedenju, spremembah razpoloženja, simptomih psihoze in zelo redko o razmišljanju o samomoru, poskusih samomora ter samomoru (glejte poglavje 4.8). Posebna previdnost je potrebna pri bolnikih z depresijo v anamnezi. Bolnike je treba spremljati glede znakov depresije in jih po potrebi napotiti na ustrezno zdravljenje. Vendar pa je prekinitev zdravljenja z izotretinoinom lahko premalo za zmanjšanje teh simptomov in je zato potrebna nadaljnja ocena psihiatra ali psihologa. Pri zaznavanju poslabšanja duševnega zdravja je lahko dobrodošla pozornost družine ali prijateljev.

Bolezni kože in podkožja

Na začetku zdravljenja se lahko občasno pojavi akutno poslabšanje aken, ki pa z nadaljevanjem zdravljenja običajno mine v 7 do 10 dneh in odmerka običajno ni potrebno prilagajati.

Izogibati se je treba izpostavljanju močni sončni svetlobi in UV žarkom. Kjer je potrebno, se morajo uporabljati sredstva za sončenje z visokim zaščitnim faktorjem, vsaj 15.

Močnim kemičnim dermabrazijam in laserskemu zdravljenju kože se je pri bolnikih, zdravljenih z izotretinoinom, potrebno izogibati v obdobju 5 – 6 mesecev po končanem zdravljenju, zaradi tveganja za nastanek hipertrofičnih brazgotin na netipičnih mestih in redkeje za hipo- ali hiperpigmentacijo na zdravljenih mestih po vnetjih. Depilaciji z voskom se je treba pri bolnikih, zdravljenih z izotretinoinom, izogibati vsaj 6 mesecev po končanem zdravljenju zaradi tveganja za epidermalno luščenje.

Sočasni uporabi izotretinoina z lokalnimi keratolitičnimi ali eksfoliacijskimi sredstvi za zdravljenje aken se je treba izogibati, ker se lahko poveča lokalno draženje (glejte poglavje 4.5).

Ker izotretinoin lahko povzroči izušenosť kože in ustnic, je bolnikom treba svetovati, naj že od samega začetka zdravljenja uporabljajo vlažilna mazila ali kreme ter mazila za ustnice.

V obdobju po prihodu zdravila na trg so poročali o hudih kožnih reakcijah (npr. multifornem eritemu (EM), Stevens-Johnsonovem sindromu (SJS) in toksični epidermalni nekrolizi (TEN)), povezanih z uporabo izotretinoina. Ker se ti dogodki lahko težje ločijo od drugih kožnih reakcij, ki se lahko pojavijo (glejte poglavje 4.8), je treba bolnike poučiti o znakih in simptomih ter jih skrbno spremljati glede hudih kožnih reakcij. V primeru suma na hudo kožno reakcijo je treba zdravljenje z izotretinoinom prekiniti.

Alergijske reakcije

Redko so poročali o anafilaktičnih reakcijah, v nekaterih primerih po predhodni lokalni uporabi retinoidov. Redko poročajo o alergijskih kožnih reakcijah. Poročali so o resnih primerih alergijskega vaskulitisa, pogosto s purpuro (modrice in rdečine) na udih in koži. Hude alergijske reakcije zahtevajo prekinitev zdravljenja in skrben nadzor.

Očesne bolezni

Suhe oči, motnost roženice, poslabšan nočni vid in keratitis običajno izginijo po prekinitvi zdravljenja. Poročali so o primerih suhih oči, ki po prekinitvi zdravljenja niso izzveneli. Pri suhih očeh si lahko pomagamo z uporabo mazila ali kapljic za oči. Lahko se pojavi preobčutljivost na kontaktne leče, zato bodo bolniki med zdravljenjem morda morali nositi očala.

Poročali so tudi o poslabšanju nočnega vida; pri nekaterih bolnikih se je to pojavilo nenadoma (glejte poglavje 4.7). Bolnike, pri katerih se pojavijo težave z vidom, je treba napotiti k specialistu oftalmologu. Morda bo treba zdravljenje z izotretinoinom prekiniti.

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva

Pri bolnikih, ki so bili izpostavljeni izotretinoinu, so poročali o sakroiliitisu. Za razlikovanje sakroiliitisa od drugih vzrokov bolečine v hrbtu je pri bolnikih s kliničnimi znaki sakroiliitisa morda potrebna nadaljnja ocena, vključno z načini slikanja, kot je slikanje z magnetno resonanco. V primerih, o katerih so poročali po prihodu zdravila na trg, se je sakroiliitis izboljšal po prekinitvi zdravljenja z zdravilom Retitren in ustreznem zdravljenju.

Pri bolnikih, ki so prejeli izotretinoin, še posebno pri tistih, ki so bili intenzivno telesno aktivni, so se pojavile bolečine v mišicah, bolečine v sklepih in povečane vrednosti serumske kreatin fosfokinaze (glejte poglavje 4.8). V nekaterih primerih lahko to napreduje do rabdmiolize, ki je potencialno življsko ogrožajoča.

Po nekaj letih jemanja velikih odmerkov za zdravljenje motenj keratinizacije so se pojavile spremembe kosti, vključno s prezgodnjo zakostenitvijo epifiz, hiperostozo ter kalcifikacijami kit in vezivnega tkiva. Odmerki, trajanje zdravljenja in celokupni odmerek so bili pri teh bolnikih veliko večji od priporočenih za zdravljenje aken.

Benigna intrakranialna hipertenzija

Poročali so o primerih benigne intrakranialne hipertenzije, nekateri od teh primerov so vključevali sočasno uporabo tetraciklinov (glejte poglavje 4.3 in poglavje 4.5). Znaki in simptomi benigne intrakranialne hipertenzije vključujejo glavobol, navzeo in bruhanje, motnje vida in papiloedem. Bolniki, pri katerih se pojavi benigna intrakranialna hipertenzija, morajo zdravljenje z izotretinoinom takoj prekiniti.

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

Jetrne encime je treba preveriti pred začetkom zdravljenja, en mesec po začetku zdravljenja, nato pa vsake tri mesece, razen, če je bolj pogosto spremljanje klinično indicirano. Poročali so o prehodnem in reverzibilnem povečanju jetrnih transaminaz. V večini primerov so bile te spremembe v mejah normale in so se vrednosti med zdravljenjem vrnile na izhodiščno vrednost. Če se pojavi trajno klinično pomembno povečanje ravni jetrnih transaminaz, je potrebno premisliti o zmanjšanju odmerka ali prekinitvi zdravljenja.

Okvara ledvic

Okvara ledvic in odpoved ledvic ne vplivata na farmakokinetiko izotretinoina. Izotretinoin se zato lahko daje bolnikom z okvaro ledvic. Kljub temu se priporoča, da se zdravljenje začne z majhnim odmerkom in se postopno povečuje do največjega odmerka, ki ga bolnik še prenaša (glejte poglavje 4.2).

Presnova maščob

Serumske lipide (vrednosti na tešče) je treba preveriti pred začetkom zdravljenja, en mesec po začetku zdravljenja, nato pa vsake tri mesece, razen če ni klinično indicirano bolj pogosto spremljanje. Povečane vrednosti serumskih lipidov se običajno vrnejo na normalne vrednosti z zmanjšanjem odmerka ali s prekinitvijo zdravljenja, lahko pa tudi z dietnimi ukrepi.

Izotretinoin je povezan s povečanjem vrednosti plazemskih trigliceridov. Če hipertrigliceridemije ne moremo uravnati na sprejemljivo raven ali če se pojavijo simptomi pankreatitisa, je treba zdravljenje z izotretinoinom prekiniti (glejte poglavje 4.8). Ravni nad 800 mg/dl oz. 9 mmol/l so včasih povezane z akutnim pankreatitisom, ki pa je lahko smrten.

Bolezni prebavil

Izotretinoin je povezan z vnetno boleznijo črevesa (vključno z lokalnim ileitisom) pri bolnikih brez črevesnih bolezni v anamnezi. Bolniki s hudo (hemoragično) drisko morajo zdravljenje z izotretinoinom takoj prekiniti.

Intoleranca za fruktozo

Zdravilo Retitren vsebuje sorbitol.

Zdravilo Retitren vsebuje barvilo Ponceau 4R (E124), rdeče. Lahko povzroči alergijske reakcije.

Bolniki s povečanim tveganjem

Pri bolnikih s sladkorno boleznijo, debelostjo, pri alkoholikih ali bolnikih z moteno presnovo lipidov, ki se zdravijo z izotretinoinom, bo morda potrebno bolj pogosto spremljanje serumskih vrednosti lipidov in/ali glukoze v krvi. Med zdravljenjem z izotretinoinom so poročali o povečanju krvnega sladkorja na tešče in diagnosticirani so bili novi primeri sladkorne bolezni.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Med zdravljenjem bolniki ne smejo jemati vitamina A, ker se lahko pojavi hipervitaminoza A.

Poročali so o primerih benigne intrakranialne hipertenzije (cerebralni psevdotumor) pri sočasnem jemanju izotretinoina in tetraciklinov, zato se je treba sočasnemu zdravljenju s tetraciklini izogibati (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Sočasnemu dajanju izotretinoina z lokalnimi keratolitičnimi in eksfoliacijskimi sredstvi za zdravljenje aken se je treba izogibati, ker se lahko pojavi lokalno draženje (glejte poglavje 4.4).

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Nosečnost je pri zdravljenju z izotretinoinom absolutna kontraindikacija (glejte poglavje 4.3). Ženske v rodni dobi morajo uporabljati učinkovito kontracepcijo med zdravljenjem in še vsaj 1 mesec po njem. Če kljub tem opozorilom pride do zanositve med zdravljenjem ali en mesec po zdravljenju z izotretinoinom, obstaja veliko tveganje za zelo hude in resne okvare zarodka.

Okvare zarodka, povezane z izpostavljenostjo izotretinoinu, vključujejo okvaro centralnega živčnega sistema (hidrocefalus, okvare/nenormalnosti malih možganov, mikrocefalija), spremembo oblike obraza, volčje žrelo, nepravilnosti zunanega ušesa (odsotnost zunanjega ušesa, majhnost ali odsotnost zunanjega slušnega kanala), motnje vida (mikroftalmija), nenormalnosti srca in žil (okvare arterioznega trunkusa in konusa, kot so Fallotova tetralogija, premestitev velikih žil, okvare septuma) ter nenormalnosti timusa in obščitničnih žlez. Obstaja tudi povečano tveganje za spontani splav.

Če bolnica, ki se zdravi z izotretinoinom, zanosi, je treba zdravljenje prekiniti in napotiti bolnico po oceno in nasvet k zdravniku specialistu ali zdravniku z izkušnjami s teratogenostjo.

Dojenje:

Izotretinoin je zelo lipofilen, zato obstaja velika verjetnost, da se izloča v materino mleko. Zaradi možnih neželenih učinkov pri otroku, ki je izpostavljen zdravilu preko materinega mleka, je uporaba izotretinoina pri doječih materah kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Plodnost

V terapevtskih odmerkih izotretinoin ne vpliva na število, gibanje in morfologijo spermijev in ne ogroža nastanek in razvoj zarodka s strani moških, ki jemljejo izotretinoin.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Možno je, da ima izotretinoin vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

V številnih primerih je pri zdravljenju z izotretinoinom prišlo do poslabšanja nočnega vida, v redkih primerih pa se po končanem zdravljenju ni izboljšal (glejte poglavji 4.4 in 4.8). Ker se je to pri nekaterih bolnikih pojavilo nenadoma, morajo biti bolniki seznanjeni s to možno težavo in jih je treba opozoriti, da morajo biti med vožnjo in upravljanjem s stroji previdni.

Zelo redko so poročali o zaspanosti, omotici in motnjah vida. Bolnike je treba opozoriti, naj v primeru pojava teh učinkov ne vozijo, upravljajo s stroji ali se vključujejo v druge aktivnosti, kjer bi lahko ti simptomi ogrozili njih in druge.

4.8 Neželeni učinki

Nekateri neželeni učinki, povezani z jemanjem izotretinoina, so odvisni od velikosti odmerka. Neželeni učinki po spremembi odmerka ali prekinitvi zdravljenja večinoma izginejo, nekateri pa so lahko prisotni še po končanem zdravljenju. Med zdravljenjem z izotretinoinom so najpogosteje poročali o naslednjih neželenih učinkih: suha koža, suha sluznica, npr. ustnic (heilitis), nosne sluznice (epistaksa) in oči (konjunktivitis).

Tabelarični pregled neželenih učinkov

Incidenca neželenih učinkov, ki so jo izračunali iz združenih podatkov kliničnih preskušanj, ki so vključevala 824 bolnikov in podatki iz obdobja po prihodu zdravila na trg, so povzeti v spodnji preglednici. Neželeni učinki so navedeni po organskih sistemih in po pogostnosti klasifikacije MedDRA:

Zelo pogosti ($\geq 1/10$)

Pogosti ($\geq 1/100, < 1/10$)

Redki ($\geq 1/10\ 000, < 1/1000$)

Zelo redki ($\leq 1/10\ 000$)

Neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

<i>Infekcijske in parazitske bolezni:</i>	
Zelo redki	Okužba s po Gramu pozitivnimi (mukokutanimi) bakterijami
<i>Bolezni krvi in limfatičnega sistema:</i>	
Zelo pogosti	Anemija, povečana hitrost sedimentacije eritrocitov, trombocitopenija, trombocitoza
Pogosti	Nevtropenija
Zelo redki	Limfadenopatija
<i>Bolezni imunskega sistema:</i>	

Redki	Alergijska kožna reakcija, anafilaktične reakcije, preobčutljivost
<i>Presnovne in prehranske motnje:</i>	
Zelo redki	Sladkorna bolezen, hiperurikemija
<i>Psihiatrične motnje:</i>	
Redki	Depresija, poslabšanje depresije, težnja k nasilnemu vedenju, anksioznost, spremembe razpoloženja
Zelo redki	Vedenjske motnje, psihoze, razmišljanje o samomoru, poskus samomora, samomor
<i>Bolezni živčevja:</i>	
Pogosti	Glavobol
Zelo redki	Benigno povečan intrakranialni tlak, konvulzije, zaspanost, omotica
<i>Očesne bolezni:</i>	
Zelo pogosti	Blefaritis, konjunktivitis, suhe oči, draženje oči
Zelo redki	Zamegljen vid, katarakta, barvna slepota (oslabljeno zaznavanje barv), intoleranca za kontaktne leče, motnost roženice, poslabšan nočni vid, keratitis, papiloedem (kot znak benigno povečanega intrakranialnega tlaka), fotofobija, motnje vida.
<i>Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta:</i>	
Zelo redki	Motnje sluha
<i>Žilne bolezni:</i>	
Zelo redki	Vaskulitis (npr. Wegenerjeva granulomatoza, alergijski vaskulitis)
<i>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora:</i>	
Pogosti	Epistaksa, suh nos, nazofaringitis
Zelo redki	Bronhospazem (zlasti pri bolnikih z astmo), hripavost
<i>Bolezni prebavil:</i>	
Zelo redki	Kolitis, ileitis, suho grlo, krvavitve v prebavilih, hemoragična driska in vnetna bolezen črevesa, navzea, pankreatitis (glejte poglavje 4.4)
<i>Bolezen jeter, žolčnika in žolčevodov:</i>	
Zelo pogosti	Povišanje transaminaz (glejte poglavje 4.4)
Zelo redki	Hepatitis
<i>Bolezni kože in podkožja:</i>	
Zelo pogosti	Heilitis, dermatitis, suha koža, lokalno luščenje, srbenje, eritemski izpuščaji, ranljivost kože (tveganje poškodbe zaradi trenja).
Redki	Alopecija
Zelo redki	Akne fulminans, poslabšanje aken (razširjenje aken), eritem

	(obrazni), eksantem, bolezní las, hirsutizem, distrofija nohtov, paronihija, fotosenzitivne reakcije, piogeni granulom, hiperpigmentacija, povečano znojenje
Neznana pogostnost	Multiformni eritem, Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza
<i>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva :</i>	
Zelo pogosti	Artralgija, mialgija, bolečine v hrbtu (zlasti pri otrocih in mladostnikih)
Zelo redki	Artritis, kalcinoza (kalcifikacija vezi in kit), prezgodnja zakostenitev epifiz, eksostoza, hiperostoza, zmanjšanje kostne gostote, tendonitis
Neznana pogostnost	Rabdomioliza, sakroiliitis
<i>Bolezni sečil:</i>	
Zelo redki	Glomerulonefritis
Neznana pogostnost	Uretritis
<i>Motnje reprodukcije in dojk</i>	
Neznana pogostnost	Spolna disfunkcija, vključno z erektilno disfunkcijo in zmanjšanim libidom, ginekomastija, vulvovaginalna suhost
<i>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije:</i>	
Zelo redki	Granulacijsko tkivo (povečano nastajanje), slabo počutje
<i>Preiskave:</i>	
Zelo pogosti	Povečanje trigliceridov v krvi, zmanjšanje lipoproteinov visoke gostote
Pogosti	Povečanje holesterola v krvi, povečanje glukoze v krvi, hematurija, proteinurija
Zelo redki	Povečanje kreatin-fosfokinaze v krvi

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke
Sektor za farmakovigilanco
Nacionalni center za farmakovigilanco
Slovenčeva 22
SI-1000 Ljubljana
Tel: +386 (8) 2000 500
Faks: +386 (8) 2000 510
e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si
spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Izotretinoin je derivat vitamina A. Čeprav je akutna toksičnost izotretinoina majhna, se v primerih prevelikega odmerjanja lahko pojavijo znaki hipervitaminoze A. Akutna toksičnost vitamina A se kaže kot glavobol, navzea in bruhanje, zaspanost, razdražljivost in srbenje. Znaki in simptomi naključno ali namerno vzetega prevelikega odmerka izotretinoina so verjetno podobni. Pričakuje se, da so ti simptomi reverzibilni in izzvenijo brez potrebnega zdravljenja.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za sistemsko zdravljenje aken, retinoidi za zdravljenje aken.
Oznaka ATC: D10BA01

Mehanizem delovanja

Izotretinoin je stereoizomer vse-trans retinoične kisline (tretinoina). Natančen mehanizem delovanja izotretinoina še ni do podrobnosti pojasnjen, vendar so ugotovili, da je izboljšanje klinične slike hudih oblik aken povezano z zaviranjem delovanja žlez lojnic in histološko dokazanim zmanjšanjem velikosti žlez lojnic. Poleg tega so ugotovili, da ima izotretinoin protivnetni učinek na kožo.

Klinična učinkovitost in varnost

Hiperkornifikacija plasti epitelija pilosebacealne enote povzroči odpadanje korneocitov v izvodila lasnih mešičkov in nastanek roženih čepov ter oviranje izteka loja. Sledi nastanek komedonov in vnetnih lezij. Izotretinoin zavre proliferacijo celic žlez lojnic in zdi se, da deluje na akne tako, da povrne običajen potek diferenciacije. Loj je glavna sestavina za rast *Propionibacterium acnes*. Z zmanjšanjem nastanka loja ustavimo kolonizacijo bakterij v izvodilih.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Absorpcija izotretinoina iz prebavil je spremenljiva in linearno odvisna od odmerka v terapevtskem območju. Absolutna biološka uporabnost izotretinoina še ni določena, ker izotretinoin ni na voljo v obliki intravenskega pripravka za humano uporabo. Ekstrapolacija študij na psih kaže na zmerno nizko in spreminjajočo se sistemsko biološko uporabnost. Če se izotretinoin jemlje s hrano, se biološka uporabnost podvoji glede na pogoje na tešče.

Porazdelitev

Izotretinoin se v veliki meri veže na plazemske beljakovine, v glavnem na albumin (99,9 %). Volumen porazdelitve izotretinoina pri človeku ni bil določen, ker ni na voljo v obliki intravenskega pripravka za humano uporabo. O tkivni porazdelitvi izotretinoina pri človeku je na voljo malo podatkov. Epidermalne koncentracije izotretinoina znašajo približno polovico serumskih. Plazemske koncentracije izotretinoina so približno 1,7-krat večje od krvnih zaradi slabe penetracije izotretinoina v rdeče krvne celice.

Biotransformacija

V plazmi so po peroralnem jemanju identificirali tri glavne presnovke izotretinoina: 4-okso-izotretinoin, tretinoin (vse-trans retinoična kislina) in 4-okso-tretinoin. Ti presnovki so pokazali biološko aktivnost v različnih in vitro testih. V kliničnih raziskavah se je pokazalo, da 4-okso-izotretinoin značilno prispeva k aktivnosti izotretinoina (zmanjšuje delež izločanja loja kljub temu, da ne vpliva na raven izotretinoina in tretinoina v plazmi). Drugi manj prisotni presnovki vključujejo konjugate z glukuronsko kislino. Glavni presnovek je 4-okso-izotretinoin s 2,5-krat višjo plazemsko koncentracijo v dinamičnem ravnovesju od nepresnovljene učinkovine.

Izotretinoin in tretinoin (vse-trans retinoična kislina) se reverzibilno presnavljata (prehajata eden v drugega), zato je presnova tretinoina povezana s presnovo izotretinoina. Ocenjujejo, da se 20 – 30 % odmerka izotretinoina presnovi z izomerizacijo.

Enterohepatični obtok ima lahko pomembno vlogo v farmakokinetiki izotretinoina pri človeku. In vitro študije presnove so pokazale, da so pri presnovi izotretinoina v 4-okso-izotretinoin in tretinoin udeleženi različni CYP encimi. Nobena posamezna izooblika nima prevladujoče vloge. Izotretinoin in njegovi presnovki ne vplivajo pomembno na aktivnost CYP.

Izločanje

Po peroralnem jemanju radioaktivno označenega izotretinoina so našli približno enaka deleža odmerka v urinu in blatu. Pri bolnikih z aknami je po peroralnem jemanju izotretinoina končni razpolovni čas nespremenjene učinkovine znašal v povprečju 19 ur. Končni razpolovni čas 4-okso-izotretinoina je daljši, v povprečju znaša 29 ur.

Glede na to, da je izotretinoin fiziološki retinoid, se endogene retinoidne koncentracije ponovno vzpostavijo v približno dveh tednih po zaključku zdravljenja z izotretinoinom.

Farmakokinetika pri posebnih skupinah

Ker je izotretinoin pri bolnikih z okvaro jeter kontraindiciran, je na voljo malo podatkov o kinetiki izotretinoina pri tej populaciji. Okvara ledvic ne zmanjša značilno plazemskega očistka izotretinoina ali 4-okso-izotretinoina.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Akutna toksičnost

Akutna peroralna toksičnost izotretinoina je bila določena na številnih živalskih vrstah. LD50 znaša pri zajcih približno 2000 mg/kg, pri miših približno 3000 mg/kg in pri podganah preko 4000 mg/kg.

Kronična toksičnost

Več kot 2 leti trajajoča študija pri podganah (odmerek izotretinoina je bil 2,8 in 32 mg/kg/dan) je pokazala delno izgubo dlak in povečanje trigliceridov v plazmi v skupinah, ki so prejemale večje odmerke. Neželeni učinki izotretinoina pri glodalcih so zelo podobni neželenim učinkom vitamina A, vendar ne vključujejo močne kalcifikacije tkiva in organov, ki so bili opaženi pri dajanju vitaminu A podganam. Opažene spremembe jetrnih celic pri vitaminu A se niso pojavile pri izotretinoinu.

Vsi opaženi neželeni učinki sindroma hipervitaminoze A so po prekinitvi zdravljenja z izotretinoinom spontano izzveneli. Tudi pri poskusnih živalih v slabem splošnem stanju so se večinoma popravili v 1 do 2 tednih.

Teratogenost

Kot pri drugih derivatih vitamina A, so pri poskusih na živalih ugotovili, da je izotretinoin teratogen in embriotoksičen.

Zaradi teratogenosti izotretinoina so pri ženskah v rodni dobi potrebni določeni ukrepi pri predpisovanju (glejte poglavja 4.3, 4.4 in 4.6).

Mutagenost

In vivo in *in vitro* testi na živalih niso pokazali, da bi izotretinoin deloval mutageno.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Vsebina kapsule:

rafinirano sojino olje
vseracemni- α -tokoferol (E307)
dinatrijev edetat (kot dihidrat)
butilhidroksianizol (E320)
delno hidrogenirano sojino olje
hidrogenirano rastlinsko olje
vosek, rumeni (E901)

Ovojnica kapsule:

želatina
glicerol (98 % do 101 %), (E422)
sorbitol, tekoči (nekristalizirajoči), (E420)
prečiščena voda
titanov dioksid (E171)
indigotin (samo zdravilo Retitren 20 mg mehke kapsule), (E132)
črni železov oksid (samo zdravilo Retitren 10 mg mehke kapsule), (E172)
barvilo rdeče 4R (E124)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C. Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

30 kapsul (2 x 15) v PVC/PVDC/Al pretisnem dvojnem traku.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljene kapsule zdravila Retitren vrnite v lekarno.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Belupo d.o.o., Ljubljana
Dvoržakova ulica 6
1000 Ljubljana
Slovenija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/20/02745/001-002

JAZMP-IA/004 - 7.3.2022

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 12. 10. 2020

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

7. 3. 2022