

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

Roaccutane 20 mg mehke kapsule

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena mehka kapsula vsebuje 20 mg izotretinoina.

Pomožne snovi z znanim učinkom:

Vsebuje sojino olje (rafinirano, hidrogenirano in delno hidrogenirano) in sorbitol.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

kapsula, mehka

20 mg kapsule: Ovalne, neprozorne, rjavo rdeče in bele kapsule z vtisnjeno črno oznako ROA 20.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Za zdravljenje hujših oblik aken (kot so nodulocistične ali konglobirane akne ali akne, ki povzročajo trajne brazgotine), odpornih na ustrezne standardne oblike zdravljenja s sistemskimi antibiotiki in lokalno terapijo.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

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.

Kapsule jemljemo skupaj s hrano enkrat ali dvakrat dnevno.

Pediatrična populacija

Zdravila Roaccutane ne smemo uporabljati za zdravljenje predpubertetnih aken. Zaradi pomanjkanja podatkov o učinkovitosti in varnosti, se zdravila Roaccutane ne priporoča pri otrocih, mlajših od 12 let.

Odrasli, mladostniki in ostareli

Zdravljenje z izotretinoinom začnemo 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 med bolniki razlikujejo. Odmerjanje je zato potrebno med zdravljenjem prilagajati posamezniku. Za večino bolnikov se odmerek giblje v območju od 0,5 do 1,0 mg/kg telesne mase na dan.

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

Pri večini bolnikov dosežemo popolno odsotnost aken že z enkratnim zdravljenjem. V primeru ponovnega pojava aken zdravljenje z izotretinoinom ponovimo z enakim dnevnim in skupnim odmerkom kot pri predhodnem zdravljenju. Dodatno izboljšanje stanja opazimo še po prekinitvi zdravljenja, zato moramo pred ponovnim zdravljenjem narediti najmanj 8-tedenski presledek.

Bolniki z ledvično okvaro

Pri bolnikih s hudo motnjo ledvičnega delovanja začnemo zdravljenje z nižjim odmerkom (t.j. 10 mg/dan). Nato odmerek povišamo do 1 mg/kg/dan ali dokler bolnik ne prejme največjega odmerka, ki ga še lahko prenaša (glejte poglavje 4.4).

Bolniki, ki so preobčutljivi na zdravljenje

Bolnikom, ki običajno zdravljenje slabo prenašajo, odmerek znižamo. Zdravljenje se temu ustrezno podaljša, poveča pa se tudi tveganje za ponoven izbruh aken. Da dosežemo največji možen učinek, moramo nadaljevati z največjim odmerkom, ki ga bolnik lahko prenese.

4.3 Kontraindikacije

Izotretinoin je kontraindiciran pri nosečnicah in doječih materah (glejte poglavje 4.6).

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

Izotretinoin je kontraindiciran tudi pri bolnikih s preobčutljivostjo za izotretinoin ali katerokoli pomožno snov, ki je navedena v poglavju 6.1. Roaccutane 20 mg vsebuje rafinirano sojino olje, delno hidrogenirano sojino olje in hidrogenirano sojino olje. Zato je Roaccutane 20 mg kontraindiciran pri bolnikih, ki so alergični na arašide ali sojo.

Izotretinoin je kontraindiciran tudi pri bolnikih:

- z motnjami jetrnega delovanja,
- 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 Roaccutane je zelo teratogeno pri ljudeh in zelo pogosto povzroča hude in življenjsko ogrožajoče malformacije ploda.

Roaccutane je absolutno kontraindiciran 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 rodni dobi, razen če so izpolnjeni sledeči pogoji programa za preprečevanje nosečnosti:

- ima hudo obliko aken (kot so nodulocistične ali konglobirane akne ali akne, ki povzročajo trajne brazgotine), odpornih na ustrezne standardne oblike zdravljenja s sistemskimi antibiotiki in lokalno terapijo (glejte poglavje 4.1).
- 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 pogoje za uporabo zanesljive neprekinjene kontracepcijske zaščite 1 mesec pred začetkom zdravljenja, med zdravljenjem in še 1 mesec po zaključku zdravljenja. 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 zanositve ali če zanosijo.
- 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 mora potrditi, 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.
- 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 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, svetovati jim je potrebno 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 dajanju zdravila

Ženskam v rodni dobi naj se zdravilo Roaccutane ne bi predpisalo za več kot 30 dni, da lahko zagotovimo redne obiske, vključno s testiranjem nosečnosti in spremljanjem bolnice. Najbolje je, da se test nosečnosti izvede na isti dan, kot se predpiše recept in izda zdravilo Roaccutane. 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

Podatki, ki so na razpolago, kažejo, da maternalna izpostavljenost semenčicam bolnikov, ki prejemajo zdravilo Roaccutane, ni dovolj velika, da bi prispevala k teratogenemu učinku zdravila Roaccutane. Bolnike je treba opozoriti, naj zdravila ne dajejo drugim, še posebno ne ženskam.

Dodatni previdnostni ukrepi

Bolniki morajo biti podučeni, da tega zdravila nikoli ne smejo dajati drugim in da morajo po končanem zdravljenju 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 prejme transfuzijo krvi.

Izobraževalno gradivo

Da bi preprečili izpostavljenost ploda izotretinoinu, bo imetnik dovoljenj 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 agresivnemu 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 prekinitiv 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

Akutno poslabšanje aken se lahko občasno pojavi na začetku zdravljenja, vendar se ponavadi z nadaljevanjem zdravljenja popravi v 7 do 10 dneh in odmerka ni potrebno prilagajati.

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

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

Sočasnemu dajanju izotretinoina z lokalnimi keratolitičnimi in eksfoliacijskimi preparati za zdravljenje aken se moramo izogibati, ker se lahko poveča lokalno draženje (glejte poglavje 4.5).

Zaradi uporabe izotretinoina postaneta koža in ustnice suhe. Bolnikom je treba svetovati, da 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)), ki so povezane z uporabo izotretinoina. Ker se ti dogodki morda težko ločijo od drugih kožnih reakcij, ki se lahko pojavijo (glejte poglavje 4.8), je treba bolnikom dati navodila o znakih in simptomih in jih skrbno spremljati glede hudih kožnih reakcij. V primeru suma na hudo kožno reakcijo je treba zdravljenje z izotretinoinom prekiniti.

Alergijske reakcije

V redkih primerih so poročali o anafilaktični reakciji, v nekaterih primerih po predhodni lokalni uporabi retinoidov. Redke so alergične reakcije na koži. Resnejši zapleti z alergičnim vaskulitisom, pogosto s purpuro (poškodbe in rdečine) se lahko pojavijo na udih in koži. Hude preobčutljivostne reakcije zahtevajo prekinitiv zdravljenja in skrbno spremljanje.

Očesne bolezni

Suhe oči, motnost roženice, poslabšan nočni vid in keratitis ponavadi po prekinitvi zdravljenja izginejo. 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. Ker se lahko pojavi preobčutljivost na kontaktne leče, bodo morali bolniki med zdravljenjem nositi očala.

Nočni vid se lahko poslabša, pri nekaterih bolnikih kar naenkrat (glejte poglavje 4.7). Bolniki, pri katerih se pojavijo spremembe vida, se morajo posvetovati s specialistom oftalmologom. Morda bo potrebno zdravljenje z izotretinoinom prekiniti.

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva

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

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

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 Roaccutane in ustreznem zdravljenju.

Benigno zvečan intrakranialni tlak

Poročali so o benigno zvečanem znotrajlobanjskem tlaku, pri tistih bolnikih, ki so sočasno prejeli tetracikline (glejte poglavji 4.3 in 4.5). Znaki in simptomi benigno zvečanega znotrajlobanjskega tlaka so bili glavobol, slabost in bruhanje, motnje vida in papiloedem. Bolniki, pri katerih se pojavi benigno zvečanje znotrajlobanjskega tlaka, morajo zdravljenje z izotretinoinom takoj prekiniti.

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

Jetrne encime je treba spremljati pred začetkom zdravljenja, po enem mesecu, nato pa vsake tri mesece, razen, če ni klinično indicirano bolj pogosto spremljanje. 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 vrnila na osnovni nivo. Če se pojavi trajno klinično pomembno povečanje nivojev jetrnih transaminaz, je potrebno znižati odmerek ali prekiniti terapijo.

Moteno delovanje ledvic

Moteno delovanje ledvic in okvara ledvic ne vplivata na farmakokinetiko izotretinoina. Izotretinoin zato lahko dajemo bolnikom z motenim delovanjem ledvic. Kljub temu se priporoča, da se zdravljenje začne z nizkim odmerkom in se postopno zvišuje do največjega odmerka, ki ga bolnik še prenaša (glejte poglavje 4.2).

Presnova maščob

Serumske lipide (vrednosti na tešče) je potrebno preveriti pred začetkom zdravljenja, po enem mesecu, nato pa vsake tri mesece, razen če ni klinično indicirano bolj pogosto spremljanje. Zvišani serumski lipidi običajno padejo na normalne z znižanjem odmerka ali prekinitvijo zdravljenja, lahko pa tudi z dietnimi ukrepi.

Izotretinoin povzroči dvig plazemskih trigliceridov. Če hipertrigliceridemije ne moremo uravnati na ustrezen nivo ali če se pojavijo simptomi pankreatitisa je potrebno zdravljenje z izotretinoinom prekiniti (glejte poglavje 4.8). Povečanje nad 800 mg/dl oz. 9 mmol/l nastopi včasih zaradi akutnega pankreatitisa, kar pa je lahko smrtno.

Bolezni prebavil

Vnetna bolezen črevesja (vključno z lokalnim ileitisom) se je pojavila pri bolnikih s črevesnimi boleznimi v anamnezi. Bolniki s hudo (hemoragično) drisko morajo zdravljenje takoj prekiniti.

Bolniki z zvečanim tveganjem

Pri bolnikih, ki se zdravijo z izotretinoinom in imajo sladkorno bolezen, debelost, so alkoholiki ali imajo moteno presnovo lipidov, je potrebno bolj pogosto spremljanje serumskih vrednosti lipidov in/ali koncentracije glukoze v krvi. Med zdravljenjem z izotretinoinom je prišlo do povišanja vrednosti krvnega sladkorja na tešče in diagnosticirani so bili novi primeri sladkorne bolezni.

Pomožne snovi

To zdravilo vsebuje 3,20 mg-4,86 mg sorbitola v eni 20-mg kapsuli.

Upoštevati je treba aditivni učinek sočasnega jemanja zdravil, ki vsebujejo sorbitol (ali fruktozo), in sorbitola (ali fruktoze), ki ga vnesemo s hrano.

Količina sorbitola v zdravilih za peroralno uporabo lahko vpliva na biološko uporabnost drugih zdravil za peroralno uporabo, ki se jemljejo sočasno.

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 zvečanega znotrajlobanjskega tlaka (cerebralni psevdotumor) pri sočasnem jemanju izotretinoina in tetraciklinov, zato sočasnega zdravljenja s tetraciklini ne uporabljamo (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Sočasnemu dajanju izotretinoina z lokalnimi keratolitičnimi in ekfoliacijskimi preparati za zdravljenje aken se moramo izogibati, ker se lahko pojavi lokalno draženje (glejte poglavje 4.4)

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Nosečnost je pri zdravljenju z izotretinoinom absolutno kontraindicirana (glejte poglavje 4.3). Ženske v rodni dobi morajo uporabljati učinkovito kontracepcijo med zdravljenjem in do 1 meseca po njem. Če kljub tem opozorilom pride do zanositve med zdravljenjem ali v enem mesecu po zdravljenju z zdravilom Roaccutane, obstaja veliko tveganje za zelo hude in resne okvare zarodka.

Okvare zarodka zaradi zdravljenja z izotretinoinom so okvara centralnega živčnega sistema (hidrocefalus, okvara malih možganov, mikrocefalija), spremembe oblike obraza, volčje žrelo, nepravilnosti zunanega ušesa (odsotnost zunanega ušesa, majhnost ali odsotnost zunanega slušnega kanala, motnje vida (mikroftalmija), okvare srca in žil (okvare arterioznega trunkusa in konusa, kot so Fallotova tetralogija, premestitev velikih žil, okvare septuma), nepravilnosti timusa in obščitničnih žlez. Obstaja tudi povečano tveganje spontanega splava.

Če bolnica, ki se zdravi z izotretinoinom, zanosi, se mora 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, izpostavljenemu zdravilu preko materinega mleka, je zdravilo Roaccutane kontraindicirano med dojenjem (glejte poglavje 4.3).

Plodnost

V terapevtskih odmerkih izotretinoin ne vpliva na število, gibanje in morfolologijo 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 zdravilo Roaccutane vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

V kar nekaj primerih je pri zdravljenju z izotretinoinom prišlo do zmanjšanja nočnega vida, v redkih primerih pa se po končanem zdravljenju ni izboljšal (glejte poglavji 4.4 in 4.8). Ker so se spremembe

pri nekaterih bolnikih pojavile naenkrat, morajo biti bolniki seznanjeni o tem možnem problemu in jih je treba opozoriti, da morajo biti med vožnjo in upravljanjem strojev previdni.

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

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

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. Naslednji simptomi so bili med zdravljenjem z izotretinoinom najpogosteje opaženi neželeni učinki: suha koža, suha sluznica, na primer ustnic (heilitis), suha sluznica nosu (epistaksa), suha sluznica oči (konjunktivitis).

Tabelarni 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. Pogostnost je opredeljena na naslednji način: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1000$), zelo redki ($< 1/10.000$), neznano (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). V razvrstitvah pogostnosti in organskih sistemov so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Preglednica 1 Seznam neželenih učinkov v preglednici pri bolnikih, ki so se zdravili z izotretinoinom

| Organski sistem | Zelo pogosti | Pogosti | Redki | Zelo redki | Neznano* |
|--------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|----------|
| Infekcijske in parazitske bolezni | | | | okužba s po Gramu pozitivnimi (mukokutanimi) bakterijami | |
| Bolezni krvi in limfatičnega sistema | trombocitopenija, anemija, trombocitoza, povišana hitrost sedimentacije eritrocitov | nevtropenija | | limfadenopatija | |
| Bolezni imunskega sistema | | | anafilaktične reakcije, preobčutljivost, alergična kožna reakcija | | |
| Presnovne in prehranske motnje | | | | sladkorna bolezen, hiperurikemija | |
| Psihiatrične motnje | | | depresija, poslabšanje depresije, težnja k nasilnemu vedenju, anksioznost, spremembe razpoloženja | samomor, poskus samomora, razmišljanje o samomoru, psihoze, vedenjske motnje | |
| Bolezni živčevja | | glavobol | | benigna intrakranialna hipertenzija, konvulzije, zaspanost, omotica | |
| Očesne bolezni | blefaritis, konjunktivitis, suhe oči, razdražene oči | | | papiloedem (kot znak benigne intrakranialne hipertenzije), katarakta, barvna | |

| Organski sistem | Zelo pogosti | Pogosti | Redki | Zelo redki | Neznano* |
|----------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | | | | slepota (oslabljeno zaznavanje barv), intoleranca za kontaktne leče, motnost roženice, zmanjšan nočni vid, keratitis, fotofobija, motnje vida, zamegljen vid | |
| Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta | | | | motnje sluha | |
| Žilne bolezni | | | | vaskulitis (npr. Wegenerjeva granulomatoza, alergični vaskulitis) | |
| Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora | | nazofaringitis, epistaksa, suh nos | | bronhospazem (zlasti pri bolnikih z astmo), hripavost | |
| Bolezni prebavil | | | | vnetna bolezen črevesja, kolitis, ileitis, pankreatitis, gastrointestinalne krvavitve, krvavitve, hemoragična driska, navzea, suho grlo (glejte poglavje 4.4) | |
| Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov | povišanje transaminaz (glejte poglavje 4.4) | | | hepatitis | |
| Bolezni kože in podkožja | pruritus, eritemski izpuščaji, dermatitis, heilitis, suha koža lokalno luščenje, ranljivost kože (tveganje poškodbe zaradi trenja) | | alopecija | akne fulminans, poslabšanje aken (razširjenje aken), eritem (obrazni), eksantem, bolezni las, hirtutizem, distrofija nohtov, paronihija, fotosenzitivne reakcije, piogeni granulom, hiperpigmentacija kože, povečano znojenje | multiformni eritem, Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza |
| Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva | artralgija, mialgija, bolečine v hrbtu (zlasti pri otrocih in mladostnikih) | | | artritis, kalcinoza (kalcifikacija vezi in kit), prezgodnja zakostenitev epifiz, eksostoza, hiperostoza, zmanjšanje kostne gostote, tendonitis | rabdomioliza, sakroiliitis |
| Bolezni sečil | | | | glomerulonefritis | uretritis |
| Motnje reprodukcije in dojk | | | | | spolna disfunkcija, vključno z erektilno disfunkcijo in zmanjšanim libidom, ginekomastija, vulvovaginalna suhost |

| Organski sistem | Zelo pogosti | Pogosti | Redki | Zelo redki | Neznano* |
|-------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|-------|----------------------------------------------------------|----------|
| Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije | | | | granulacijsko tkivo (povečano nastajanje), slabo počutje | |
| Preiskave | zvečan nivo trigliceridov v krvi, znižan nivo lipoproteinov visoke gostote | zvečan nivo holesterola v krvi, zvečane vrednosti glukoze v krvi, hematurija, proteinurija | | povišanje kreatin-fosfokinaze v krvi | |

* se ne da oceniti iz razpoložljivih podatkov

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 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)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 pri prevelikem odmerjanju lahko pojavijo znaki hipervitaminoze A. Akutna toksičnost vitamina A se kaže kot glavobol, slabost 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: 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 dokazanem zmanjšanjem velikosti žlez lojnic. Poleg tega so ugotovili, da ima izotretinoin protivnetni učinek na kožo.

Klinična učinkovitost in varnost

Hiperkornifikacija površine epitelija ob žlezi lojnici povzroči odpadanje celic roženice v izvodila lasnih mešičkov in nastanek roženih čepov ter oviranje izteka loja. Sledi nastanek komedonov in morebitnih vnetnih ran. Izotretinoin deluje na akne tako, da zavre proliferacijo celic žlez lojnic in 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 gastrointestinalnega trakta je spremenljiva in linearno odvisna od odmerka v terapevtskem območju. Absolutna biološka uporabnost izotretinoina pri človeku še ni znana, ker ni na voljo v obliki intravenskega pripravka. Ekstrapolacija rezultatov na psih kaže na zmerno nizko in spreminjajočo se sistemsko razpoložljivost. Če izotretinoin jemljemo s hrano, se biološka uporabnost podvoji relativno glede na dietne pogoje.

Porazdelitev

Izotretinoin se v veliki meri veže na plazemske beljakovine, v glavnem na albumin (99,9 %). Volumen porazdelitve izotretinoina pri človeku ni znan, ker ni na voljo v obliki intravenskega pripravka. 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-kratne tistih v krvi 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 nivo izotretinoina in tretinoina v plazmi). Drugi manj prisotni presnovki so konjugati z glukuronsko kislino. Glavni presnovek je 4-okso-izotretinoin s 2,5-krat višjo plazemsko koncentracijo v dinamičnem ravnotežju od nepresnovljene.

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.

Enterohepatična cirkulacija 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 nekateri CYP encimi. Nobena posamezna izooblika nima prevladujoče vloge. Izotretinoin in njegovi presnovki na aktivnost CYP ne vplivajo signifikantno.

Izločanje

Po peroralnem jemanju radioaktivno označenega izotretinoina so našli približno enaka deleža odmerka v seču in blatu. Pri bolnikih z aknami je po peroralnem jemanju izotretinoina terminalni razpolovni čas nespremenjene učinkovine znašal v povprečju 19 ur. Terminalni 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.

Jetrna okvara

Ker je izotretinoin pri bolnikih z motenim jetrnim delovanjem kontraindiciran, je na voljo malo podatkov o kinetiki izotretinoina pri tej populaciji.

Ledvična okvara

Moteno ledvično delovanje ne zmanjša značilno plazemske koncentracije izotretinoina ali 4-okso-izotretinoina.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Akutna toksičnost

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

Kronična toksičnost

Več kot 2 leti trajajoče študije pri podganah (odmerek izotretinoina je bil 2,8 in 32 mg/kg/dan) so pokazale delno izgubo dlak in zvišane plazemske koncentracije trigliceridov v skupinah, ki so prejemale višje 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, ki so podobni sindromu hipervitaminoze A, so po prekinitvi zdravljenja z izotretinoinom spontano izzveneli. Tudi pri poskusnih živalih v slabem stanju so se v glavnem popravili v 1 do 2 tednih.

Teratogenost

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

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 so pokazali, da izotretinoin nima mutagenega delovanja.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Vsebina kapsule:

rumeni vosek (E 901),
rafinirano sojino olje,
hidrogenirano sojino olje,
delno hidrogenirano sojino olje.

Ovojnica kapsule:

Želatina (E 441),
glicerol 85 % (E 422),
Karion 83, ki vsebuje sorbitol (E 420), manitol (E 421), hidrogenirani hidrolizirani škrob,
titanov dioksid (E 171),
rdeči železov oksid (E 172).

Suha barvila za tisk:

modificiran šelak (E 904),
črni železov oksid (E 172),
propilenglikol.

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Shranjujte v originalni ovojnini. Pretisni omot shranjujte v zunanji ovojnini, za zagotovitev zaščite pred vlago in svetlobo.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pakiranje z dupleks (PVC/PVDC)–aluminijevimi pretisnimi omoti vsebuje 20, 30, 50 ali 100 kapsul.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljene kapsule zdravila Roaccutane vrnite v lekarno.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Roche farmacevtska družba d.o.o, Stegne 13G, 1000 Ljubljana

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

H/96/01368/005-008

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum prve odobritve: 20.12.1996

Datum zadnjega podaljšanja: 30.07.2009

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

27. 3. 2022