

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Roaccutane 20 mg soft capsules
Роакутан 20 mg меки капсули

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1
Към РУ
Одобрено: <i>12/19/12.05.2009</i>

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка мека капсула съдържа 20 mg изотретиноин (*isotretinoin*).

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Меки капсули.

Овални, непрозрачни меки капсули, в кафяво-червено и бяло, с черен печат "ROA20".

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. Терапевтични показания

Тежки форми на акне (като нодуларно или конfluиращо акне или акне с риск от постоянни белези), резистентно на адекватни курсове на стандартно лечение със системни антибактериални средства или локална терапия.

4.2. Дозировка и начин на приложение

Изотретиноин трябва да се предписва или да се прилага само под контрола на лекари с опит в употребата на системни ретиноиди за лечение на тежко акне, при пълно разбиране на рисковете от лечение с изотретиноин и при спазване на изискванията.

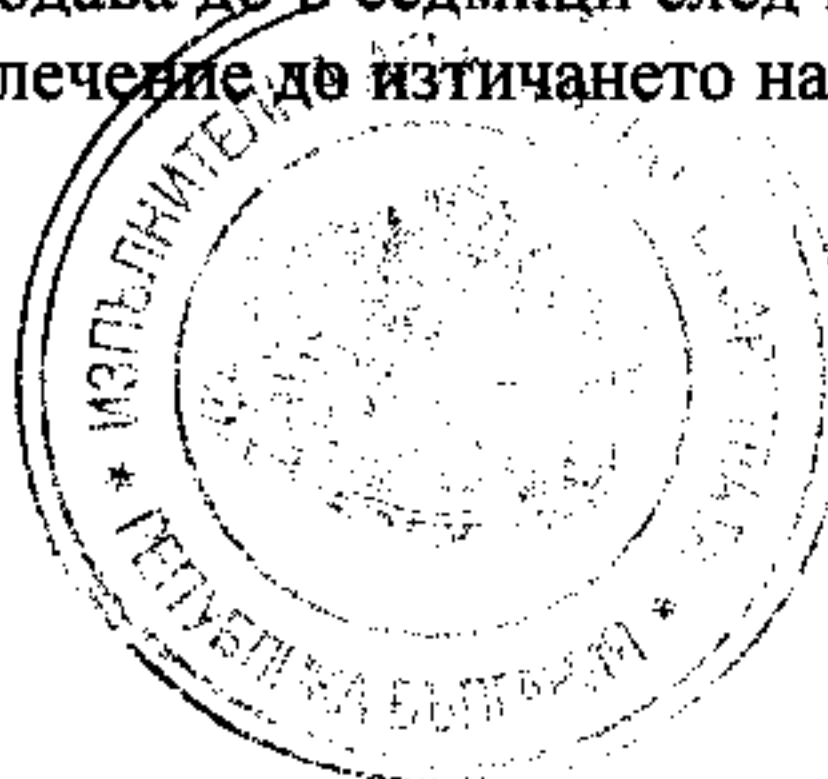
Капсулите трябва да се приемат с храна веднъж или два пъти дневно.

Възрастни, включително юноши и пациенти в старческа възраст

Лечението с изотретиноин трябва да се започне с доза 0,5 mg/kg дневно. Терапевтичният отговор към изотретиноин и някои от нежеланите ефекти са доза-зависими и варират между отделните пациенти. Това налага индивидуално коригиране на дозата по време на лечението. При повечето пациенти дозата варира от 0,5-1,0 mg/kg дневно.

Степента на продължителна ремисия и на рецидивирание е по-тясно свързана с общата приложена доза, отколкото с продължителността на лечение или дневната доза. Доказано е, че не може да се очаква значителна допълнителна полза след кумулативна лечебна доза от 120-150 mg/kg. Продължителността на лечението ще зависи от индивидуалната дневна доза. Обикновено курс на лечение от 16-24 седмици е достатъчен за достигане на ремисия.

При повечето пациенти пълно изчистване на акнето се получава след един курс на лечение. В случай на категоричен рецидив може да се помисли за допълнителен курс на лечение с изотретиноин с използване на същата дневна и кумулативна терапевтична доза. Тъй като допълнително подобрене на акнето може да се наблюдава до 8 седмици след преустановяване на лечението, не трябва да се предвижда друг курс на лечение до изтичането на този период.



Пациенти с тежка бъбречна недостатъчност

При пациенти с тежка бъбречна недостатъчност лечението трябва да се започне с по-ниска доза (напр. 10 mg/дневно). След това дозата трябва да се повиши до 1 mg/kg/дневно или до получаването на максимално поносимата от пациента доза (вж. точка 4.4).

Деца

Roaccutane не е предназначен за лечение на предпубертетно акне и не се препоръчва при пациенти под 12-годишна възраст поради липса на данни за ефикасност и безопасност.

Пациенти с непоносимост

При пациенти, показващи тежка непоносимост към препоръчваната доза, лечението може да се продължи с по-ниска доза, което има като последица по-голяма продължителност на терапията и по-висок риск от рецидив. За да се постигне максималната възможна ефикасност при тези пациенти, трябва да се продължи с най-високата поносима доза.

4.3. Противопоказания

Изотретиноин е противопоказан при бременни жени и кърмачки (вж. точка 4.6).

Изотретиноин е противопоказан при жени с детероден потенциал освен ако не са спазени всички условия в Програмата за предпазване от бременност (вж. точка 4.4).

Изотретиноин е противопоказан също и при пациенти със свръхчувствителност към изотретиноин или към някое от помощните вещества.

Roaccutane 20 mg съдържа соево масло, частично хидрогенирано соево масло и хидрогенирано соево масло. Поради това, Roaccutane 20 mg е противопоказан при пациенти, алергични към соя.

Изотретиноин е противопоказан също и при пациенти:

- с чернодробна недостатъчност;
- с прекомерно повишени стойности на липидите в кръвта;
- с хипервитаминоза А;
- които се лекуват едновременно с тетрациклини (вж. точка 4.5)

4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Програма за предпазване от бременност

Този лекарствен продукт е ТЕРАТОГЕНЕН.

Изотретиноин е противопоказан при жени с детероден потенциал освен ако не са спазени всички условия в Програмата за предпазване от бременност:

- Жената има тежко акне (като нодуларно или конфлуиращо акне или акне с риск от постоянни белези), резистентно на адекватни курсове на стандартно лечение със системни антибактериални средства и локална терапия (виж раздел 4.1.). Тя разбира тератогенния риск.
- Тя разбира необходимостта от стриктно проследяване на лечението всеки месец.
- Тя разбира и приема необходимостта от ефективна контрацепция без прекъсване 1 месец преди началото на лечението, по време на лечението и 1 месец след края му. Трябва да се използва поне една, а за предпочитане две допълнителни форми на контрацепция, включително бариерен метод.



- Тя трябва да спазва всички изисквания за ефективна контрацепция, дори и ако има аменорея.
- Тя трябва да е способна да спазва всички ефективни контрацептивни мерки.
- Тя е информирана и разбира потенциалните последици от бременност и необходимостта бързо да се консултира, ако има риск от бременност.
- Тя разбира необходимостта и приема да направи тест за бременност преди, по време и 5 седмици след края на лечението.
- Тя е заявила, че е разбрала рисковете и необходимостта от предпазни мерки, свързани с употребата на изотретиноин.

Тези условия се отнасят и за жени, които в момента не са сексуално активни освен ако лекарят не счете, че има непреодолими причини, които показват, че няма риск от забременяване.

Лекарят трябва да е сигурен, че:

- Пациентката спазва условията за предпазване от бременност, изброени по-горе, включително потвърждение за адекватното ниво на разбиране.
- Пациентката е приела споменатите по-горе условия.
- Пациентката е използвала поне един, а за предпочитане два метода на ефективна контрацепция, включително бариерен метод, в продължение на поне 1 месец преди началото на лечението и продължава прилагането на ефективна контрацепция през целия период на лечението и поне 1 месец след прекратяване на лечението.
- Получен е отрицателен тест за бременност преди, по време на лечението и 5 седмици след края на лечението. Датите и резултатите от тестовете за бременност трябва да се документират.

Контрацепция

На жените трябва да се предостави изчерпателна информация относно предпазването от забременяване и трябва да се потърси съвет за предпазване от бременност, ако те не използват ефективна контрацепция.

Минималното изискване е жените, които са изложени на потенциален риск от забременяване, да използват поне един ефективен метод на контрацепция. За предпочитане е пациентките да използват две допълващи се форми на контрацепция, включително бариерен метод. Контрацепция трябва да продължи най-малко 1 месец след спиране на лечението с изотретиноин, дори при пациентки с аменорея.

Тест за бременност

Препоръчва се извършването на наблюдавани от медицински специалист тестове за бременност с минимална чувствителност 25 mIU/ml, според местната практика, през първите 3 дни на менструалния цикъл, както следва:

Преди започване на лечението:

За да се изключи възможността от бременност преди да се започне контрацепция, се препоръчва извършването на начален тест за бременност под наблюдение от медицински специалист, като се отбелязват датата и резултата. При пациентки без редовна менструация времето на този тест за бременност трябва да отразява сексуалната активност на пациентката и трябва да се извърши приблизително 3 седмици след последния полов акт на пациентката без защитни средства. Лекарят трябва да обучи пациентката относно контрацепцията.

Тест за бременност под наблюдение от медицински специалист трябва да се направи също и по време на консултацията, когато се предписва изотретиноин или в 3-те дни преди посещението



при предписващия лекар, и лечението трябва да се забави до времето, когато пациентката ще е прилагала ефективна контрацепция в продължение на най-малко 1 месец. Този тест трябва да докаже, че пациентката не е бременна по време на започване на лечението с изотретиноин.

Контролни прегледи

Контролни прегледи трябва да се извършват през интервал от 28 дни. Необходимостта от повторни тестове за бременност всеки месец под наблюдение от медицински специалист трябва да се определи според местната практика, включително и като се вземе предвид сексуалната активност на пациентката и скорошната менструална анамнеза (абнормна менструация, пропуснати цикли или аменорея). Когато е показано, контролните тестове за бременност трябва да се извършват в деня на посещението или 3 дни преди посещението при предписващия лекар.

Край на лечението

Пет седмици след прекратяване на лечението жените трябва да направят последен тест, за да се изключи бременност.

Ограничения при предписване и отпускане на лекарството

Предписването на изотретиноин при жени с детероден потенциал трябва да се ограничи до 30 дни на лечение, като за продължаване на лечението е необходима нова рецепта. В идеалния случай тестът за бременност, издаването на рецептата и отпускането на изотретиноин трябва да стане в един и същи ден. Отпускането на изотретиноин трябва да стане максимум 7 дни след предписването.

Пациенти мъже

Наличните данни показват, че степента на експозиция при майката от спермата на пациенти, които приемат изотретиноин, не е толкова голяма, за да има връзка с тератогенния ефект на изотретиноин.

На мъжете обаче трябва да се напомни, че те не трябва да дават лекарството си на други хора, особено на жени.

Допълнителни предпазни мерки

Пациентите трябва да се инструктират да не дават никога този лекарствен продукт на друг и да върнат всички неупотребени капсули на фармацевта в края на лечението.

Пациентите не трябва да даряват кръв по време на лечението и 1 месец след преустановяване на изотретиноин поради потенциалния риск за фетуса при преливане на кръв на бременна жена.

Обучителен материал

За да помогне на предписващите лекари, фармацевти и пациенти да се избегне фетална експозиция на изотретиноин, притежателят на разрешението за употреба ще осигури обучителен материал, подкрепящ предупрежденията относно тератогенността на изотретиноин, предоставящ съвети относно контрацепцията преди началото на лечението и указания за необходимостта от изследването за бременност.

Лекарите трябва да дадат на всички пациенти, както мъже, така и жени, пълна информация за пациента относно тератогенния риск и стриктните мерки за предпазване от бременност, както са определени в Програмата за предпазване от бременност.

Психични нарушения

Има съобщения за депресия, влошаване на депресия, тревожност, тенденция към агресивност, промени в настроението, психотични симптоми и много рядко суицидни идеации, опити за самоубийство и самоубийство при пациенти, лекувани с изотретиноин (вж. точка 4.8). Особено



трябва да се внимава при пациенти с анамнестични данни за депресия, като всички пациенти трябва да бъдат проследявани за признаци на депресия и при нужда да се изпращат при специалист за съответно лечение. Преустановяването на лечението с изотретиноин може да бъде недостатъчно за облекчаване на симптомите и поради това може да се наложи допълнителна оценка от психиатър или психолог.

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Понякога по време на началния период е наблюдавано силно обостряне на акнето, но то отзвучава при продължаване на лечението, обикновено до 7-10 дни, като това обикновено не изисква коригиране на дозата.

Трябва да се избягва излагане на интензивна слънчева светлина или UV лъчи. Когато е необходимо, трябва да се използва и слънцезащитно средство с висок защитен фактор – най-малко SPF 15.

При пациенти, лекувани с изотретиноин, трябва да се избягва агресивно химическо абразивно увреждане и третиране на кожата с лазер в продължение на период от 5-6 месеца след края на лечението, поради риск от развитие на хипертрофични белези в атипични участъци и по-рядко постинфламаторна хипер- и хипопигментация на третираните участъци. При пациенти, лекувани с изотретиноин, трябва да се избягва депилация с восък за период от най-малко 6 месеца след лечението, поради възможност от излющване на епидермиса.

Трябва да се избягва едновременната употреба на изотретиноин с локални кератолитици или эксфолиращи средства за лечение на акне, тъй като локалното дразнене може да се усили.

Пациентите трябва да бъдат съветвани да използват овлажняващ кожата маз или крем и балсам за устни от началото на лечението, тъй като има вероятност изотретиноин да предизвика сухота на кожата и устните.

Нарушения на очите

Сухотата в очите, петната на роговицата, намаленото нощно зрение и кератитът обикновено отзвучават след преустановяване на лечението. Сухотата в очите може да се облекчи чрез прилагането на маз със смазващо действие или използването на изкуствени сълзи. Може да се появи непоносимост към контактни лещи, което може да наложи носенето на очила от пациента по време на лечението.

Има съобщения и за намалено нощно зрение, като при някои пациенти началото е било внезапно (вж. точка 4.7). Пациентите със затруднения в зрението трябва да бъдат насочвани към офталмологичен преглед от специалист. Може да се наложи прекъсване на лечението с изотретиноин.

Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан

Има съобщения за миалгия, артралгия и повишени стойности на серумната креатин фосфокиназа при пациенти, получаващи изотретиноин, особено при голямо физическо натоварване (вж. точка 4.8).

Костни промени, включително преждевременно затваряне на епифизите, хиперостоза и калцификация на сухожилията и връзките са наблюдавани няколко години след прилагане на много високи дози за лечение на нарушения на кератинизацията. Дозовите нива, продължителността на лечение и общата кумулативна доза при тези пациенти обикновено далеч са надхвърляли препоръчаните за лечение на акне.

Доброкачествена интракраниална хипертония



Има съобщения за случаи на доброкачествена интракраниална хипертония, някои от които по време на едновременна употреба на тетрациклини (вж. точка 4.3 и точка 4.5). Признаците и симптомите на доброкачествената интракраниална хипертония включват главоболие, гадене и повръщане, зрителни нарушения и оток на папилата. Пациентите, които развият доброкачествена интракраниална хипертония, трябва незабавно да преустановят лечението с изотретиноин.

Хепато-билиарни нарушения

Трябва да се изследват чернодробните ензими преди лечението, 1 месец след началото на лечението и след това през интервали от 3 месеца освен ако не е клинично необходимо по-често мониториране. Има съобщения за преходно и обратимо увеличение на чернодробните трансаминази. В много случаи тези промени са били в нормалните граници и стойностите са се върнали към изходното ниво по време на лечението. В случай на персистиращо клинично значимо увеличение на нивата на трансаминазите, обаче, трябва да се обмисли намаляване на дозата или преустановяване на лечението.

Нарушения на бъбречната функция

Нарушенията на бъбречната функция и бъбречната недостатъчност не повлияват фармакокинетиката на изотретиноин. Поради това изотретиноин може да се дава на пациенти с нарушения в бъбречната функция. Препоръчва се, обаче, пациентите да започнат с ниска доза, която да се повишава постепенно до максимално поносимата доза (вж. точка 4.2).

Липиден метаболизъм

Серумните липиди (стойности на гладно) трябва да се проверят преди лечението, 1 месец след началото на лечението и след това през интервали от 3 месеца освен ако не е клинично необходимо по-често мониториране. Повишените стойности на серумните липиди обикновено се връщат към нормата при намаляване на дозата или прекратяване на лечението, като може да отговорят и на диетични мерки.

Лечението с изотретиноин е било свързано и с повишение на плазмените нива на триглицеридите. Приложението на изотретиноин трябва да се преустанови, ако хипертриглицеридемията не може да се контролира на приемливо ниво или ако се появят симптоми на панкреатит (вж. точка 4.8). Нива, надхвърлящи 800 mg/dl или 9 mmol/l, понякога са свързани с остър панкреатит, който може да бъде летален.

Стомашно-чревни нарушения

Изотретиноин е бил свързан с възпалително заболяване на червата (включително регионален илеит) при пациенти без анамнеза за чревни нарушения. Пациентите, които получат тежка (хеморагична) диария, трябва незабавно да прекратят лечението с изотретиноин.

Алергични реакции

Рядко се съобщава за анафилактични реакции, в някои случаи след предшествашо локално приложение на ретиноиди. Нечесто се съобщава за алергични кожни реакции. Има съобщения за сериозни случаи на алергичен васкулит, често с пурпура на крайниците (кръвонасядания и червени петна) и екстракутанно засягане. Тежките алергични реакции налагат прекъсване на лечението и внимателно проследяване.

Непоносимост към фруктоза

Roaccutane съдържа сорбитол. Пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към фруктоза не трябва да приемат това лекарство.

Високорискови пациенти

При пациенти с диабет, затлъстяване, алкохолизъм или нарушения на липидния метаболизъм,



подложени на лечение с изотретиноин, може да са необходими по-чести проверки на серумните стойности на липидите и/или кръвната захар. Има съобщения за повишена кръвна захар на гладно, а по време на лечение с изотретиноин са били диагностицирани нови случаи на диабет.

4.5. Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Пациентите не трябва да приемат витамин А едновременно с изотретиноин поради риск от развитие на хипервитаминоза А.

Има съобщения за доброкачествена интракраниална хипертония (pseudotumor cerebri) при едновременно приложение на изотретиноин и тетрациклини. Поради това едновременното лечение с тетрациклини трябва да се избягва (вж. точка 4.3. и точка 4.4).

4.6. Бременност и кърмене

Бременността е абсолютно противопоказание при лечение с изотретиноин (вж. точка 4.3). Ако въпреки тези предпазни мерки възникне бременност по време на лечение с изотретиноин или през следващия месец, има голям риск от много тежки и сериозни малформации на фетуса.

Феталните малформации, свързани с експозиция на изотретиноин, включват аномалии на централната нервна система (хидроцефалия, малформации/аномалии на малкия мозък, микроцефалия), лицев дизморфизъм, цепнато небце, аномалии на външното ухо (липса на външно ухо, малки или липсващи външни слухови канали), очни аномалии (микроофталмия), сърдечносъдови аномалии (малформации като тетралогията на Fallot, транспозиция на големите кръвоносни съдове, дефекти на септума), аномалии на тимусната жлеза и на паратироидните жлези. Повишена е и честотата на спонтанните аборти.

При поява на бременност при жена, лекувана с изотретиноин, лечението трябва да се спре и пациентката трябва да се изпрати на консултация със специалист с опит в тератологията за преглед и съвет.

Кърмене:

Изотретиноин е силно липофилен и поради това преминаването му в кърмата при човека е много вероятно. Поради потенциалната възможност от нежелани ефекти за майката и експонираното дете, употребата на изотретиноин е противопоказана при кърмачки.

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

По време на лечение с изотретиноин са възниквали редица случаи на намалено нощно виждане, което в редки случаи е персистирало и след лечението (вж. точка 4.4 и точка 4.8). Тъй като при някои пациенти началото е било внезапно, пациентите трябва да знаят за този потенциален проблем и да бъдат предупреждавани да бъдат внимателни, когато шофират или работят с машини.

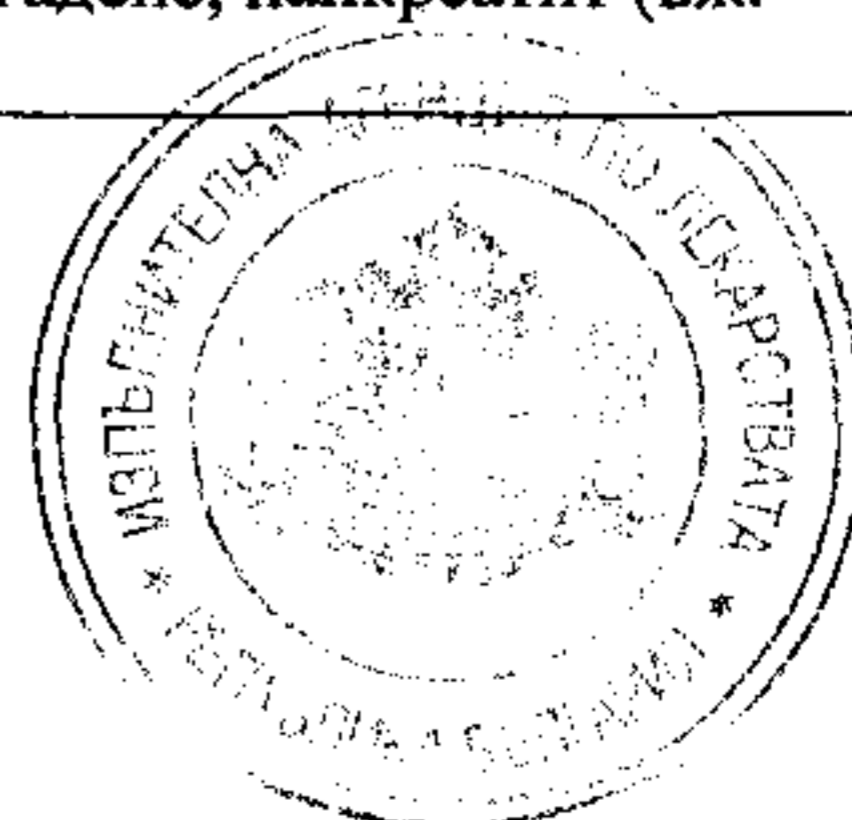
4.8. Нежелани лекарствени реакции

Следните симптоми са най-често съобщаваните нежелани реакции при лечение с изотретиноин: сухота на лигавиците, напр. на устните, хейлит, сухота на назалната лигавица, епистаксис и сухота на очите, конюнктивит, сухота на кожата. Някои от нежеланите реакции, свързани с употребата на изотретиноин, са доза-зависими. Нежеланите реакции обикновено са обратими



след коригиране на дозата или прекратяване на лечението, обаче, някои може да персистират и след спиране на лечението.

<i>Инфекции:</i> Много редки ($\leq 1/10\ 000$)	Грам-положителни (кожно-лигавични) бактериални инфекции
<i>Нарушения на кръвта и лимфната система:</i> Много чести ($\geq 1/10$) Чести ($\geq 1/100, < 1/10$) Много редки ($\leq 1/10\ 000$)	Анемия, ускорено утаяване на червените кръвни клетки, тромбоцитопения, тромбоцитоза Неутропения Лимфаденопатия
<i>Нарушения на имунната система:</i> Редки ($\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$)	Алергична кожна реакция, анафилактични реакции, свръхчувствителност
<i>Нарушения на метаболизма и храненето:</i> Много редки ($\leq 1/10\ 000$)	Захарен диабет, хиперурикемия
<i>Психични нарушения:</i> Редки ($\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$) Много редки ($\leq 1/10\ 000$)	Депресия, влошаване на депресия, тенденция към агресивност, тревожност, промени в настроението Необичайно поведение, психотично нарушение, суицидни идеи, опит за самоубийство, самоубийство
<i>Нарушения на нервната система:</i> Чести ($\geq 1/100, < 1/10$) Много редки ($\leq 1/10\ 000$)	Главоболие Доброкачествена интракраниална хипертония, гърчове, сънливост
<i>Нарушения на очите:</i> Много чести ($\geq 1/10$) Много редки ($\leq 1/10\ 000$)	Блефарит, конюнктивит, сухота в очите, очно дразнене Размазано виждане, катаракта, цветна слепота (нарушения на цветното зрение), непоносимост към контактни лещи, петна по роговицата, намалено нощно зрение, кератит, оток на папилата (като признак на доброкачествена интракраниална хипертония), фотофобия.
<i>Нарушения на ухото и лабиринта:</i> Много редки ($\leq 1/10\ 000$)	Увреден слух
<i>Съдови нарушения:</i> Много редки ($\leq 1/10\ 000$)	Васкулит (например грануломатоза на Wegener, алергичен васкулит)
<i>Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения:</i> Чести ($\geq 1/100, < 1/10$) Много редки ($\leq 1/10\ 000$)	Епистаксис, сухота в носа, назофарингит Бронхоспазъм (особено при пациенти с астма), дрезгав глас
<i>Стомашно-чревни нарушения:</i> Много редки ($\leq 1/10\ 000$)	Колит, илеит, сухота в гърлото, стомашно-чревен кръвоизлив, хеморагична диария и възпалително заболяване на червата, гадене, панкреатит (вж. точка 4.4)



<p><i>Хепато-билиарни нарушения:</i> Много чести ($\geq 1/10$) Много редки ($\leq 1/10\ 000$) <i>Нарушения на кожата и подкожната тъкан:</i> Много чести ($\geq 1/10$)</p> <p>Редки ($\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$) Много редки ($\leq 1/10\ 000$)</p>	<p>Повишени трансминази (вж. точка 4.4) Хепатит</p> <p>Хейлит, дерматит, сухота на кожата, локализирана ексфолиация, сърбеж, еритематозен обрив, ранимост на кожата (риск от травма при триене) Алоpecia Фулминантно акне, влошаване на акнето, еритема (на лицето), екзантем, нарушения на косата, хирзутизъм, дистрофия на ноктите, паронихия, реакция на фоточувствителност, пиогенна гранулома, хиперпигментация на кожата, засилено изпотяване</p>
<p><i>Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан:</i> Много чести ($\geq 1/10$)</p> <p>Много редки ($\leq 1/10\ 000$)</p>	<p>Артралгия, миалгия, болка в гърба (особено при деца и юноши), Артрит, калциноза (калцификация на лигаментите и сухожилията), преждевременно затваряне на епифизите, екзостоза (хиперостоза), намалена костна плътност, тендинит</p>
<p><i>Нарушения на бъбреците и пикочните пътища:</i> Много редки ($\leq 1/10\ 000$)</p>	<p>Гломерулонефрит</p>
<p><i>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение:</i> Много редки ($\leq 1/10\ 000$)</p> <p><i>Изследвания:</i> Много чести ($\geq 1/10$)</p> <p>Чести ($\geq 1/100, < 1/10$) Много редки ($\leq 1/10\ 000$)</p>	<p>Грануляционна тъкан (повишено образуване), общо неразположение</p> <p>Повишение на триглицеридите в кръвта, намаление на липопротеините с висока плътност, увеличение на холестерола в кръвта, увеличение на глюкозата в кръвта хематурия, протеинурия Повишение на креатин фосфокиназата в кръвта</p>

Честотата на нежеланите събития е изчислена от обобщените данни от клиничните изпитвания, включващи 824 пациенти и от постмаркетингови данни.

4.9 Предозиране

Изотретиноин е производно на витамин А. Въпреки че острата токсичност на изотретиноин е ниска, при случайно предозиране може да се появят признаци на хипервитаминоза А. Проявите на остра токсичност на витамин А включват силно главоболие, гадене или повръщане, сънливост, раздразнителност и сърбеж. Признаците и симптомите на случайно или преднамерено предозиране с изотретиноин най-вероятно ще бъдат подобни. Очаква се тези симптоми да бъдат обратими и да преминат без необходимост от лечение.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА



5.1. Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: продукти против акне за системна употреба,
АТС код: D10B A01

Механизъм на действие

Изотретиноин е стереоизомер на all-trans-ретиноева киселина (третиноин). Точният механизъм на действие на изотретиноин още не е изяснен подробно, но е установено, че клиничното подобрене на тежкото акне е свързано с потискане на активността на мастните жлези и хистологично доказано намаление на размера им. Освен това е установено дермално противовъзпалително действие на изотретиноин.

Ефикасност

Прекомерното корнифицирането на епителния слой на космено-мастната единица води до отделяне на корнеоцити в каналчето и до блокирането му от кератин и излишък на мастен секрет. Това се последва от образуване на комедон и евентуално от възпалителни лезии. Изотретиноин инхибира пролиферацията на себоцитите и изглежда действа при акне чрез подновяване нормалната програма за диференциация. Себумът е основен субстрат за растежа на *Propionibacterium asnes*, така че намалената продукция на себум инхибира бактериалното колонизиране на каналчето.

5.2. Фармакокинетични свойства

Резорбция

Резорбцията на изотретиноин от стомашно-чревния тракт варира и е линейна, доза-зависима в терапевтичните граници. Абсолютната бионаличност на изотретиноин не е определена, тъй като в хуманната медицина съединението не се прилага интравенозно, но екстраполирането на данните от проучвания върху кучета показва доста ниска и варираща системна бионаличност. Когато изотретиноин се приема с храна, бионаличността се удвоява в сравнение с приема на гладно.

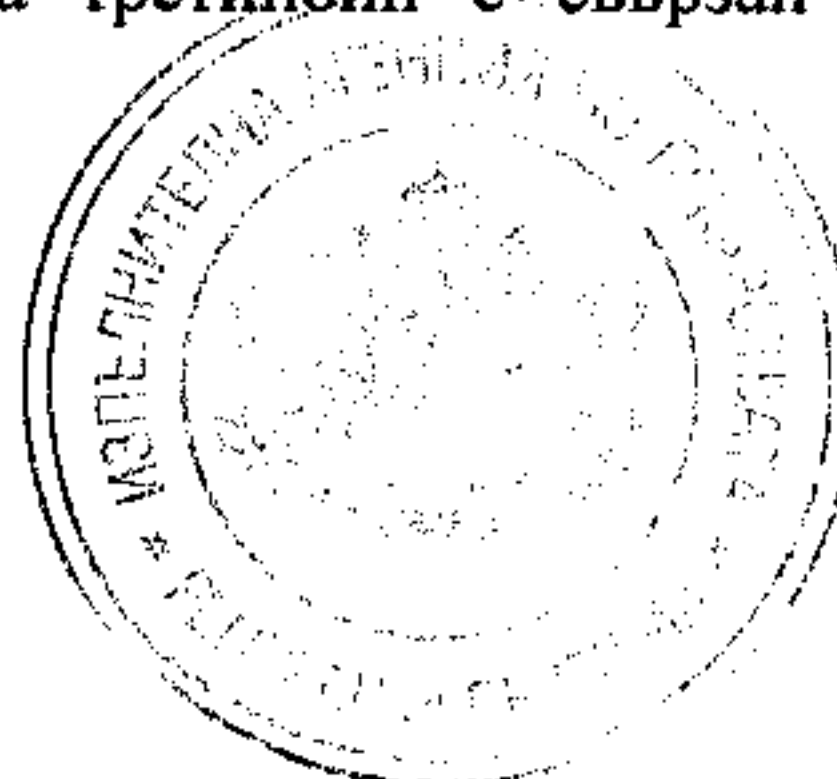
Разпределение

Изотретиноин се свързва в голяма степен с плазмените протеини, предимно с албумин (99,9%). Обемът на разпределение на изотретиноин при човека не е определен, тъй като изотретиноин не се произвежда в интравенозна форма за приложение при хората. Има малко информация относно разпределението на изотретиноин в тъканите при човека. Концентрациите на изотретиноин в епидермиса са само половината от тези в серума. Плазмените концентрации на изотретиноин са около 1,7 пъти по-големи от тези в цяла кръв поради слабото проникване на изотретиноин в червените кръвни клетки.

Метаболизъм

След перорално приложение на изотретиноин са установени три главни метаболита в плазмата: 4-охо-isotretinoin, tretinoin (all-trans ретиноева киселина) и 4-охо-tretinoin. Тези метаболити са показали биологична активност в няколко *in vitro* тестове. В едно клинично проучване е доказано, че 4-охо-isotretinoin допринася значително за активността на изотретиноин (намаление на степента на екскреция на себума въпреки липсата на ефект върху плазмените нива на изотретиноин и третиноин). Други по-незначителни метаболити включват глюкуронови конюгати. Главният метаболит 4-охо-isotretinoin има плазмени концентрации в равновесно състояние, които са 2,5 пъти по-високи от тези на изходното съединение.

Тъй като изотретиноин и третиноин (all-trans ретиноева киселина) се метаболизират обратимо (взаимно се превръщат), поради това метаболизмът на третиноин е свързан с този на



изотретиноин. Изчислено е, че 20-30% от дозата на изотретиноин се метаболизира чрез изомеризация.

Ентеро-хепаталната циркулация може да играе значителна роля за фармакокинетиката на изотретиноин при човека. Проучванията на метаболизма *in vitro* са показали, че няколко CYP ензима участват в метаболизирането на изотретиноин до 4-охо-isotretinoin и tretinoin. Изглежда нито една изоформа не играе преобладаваща роля. Изотретиноин и неговите метаболити не повлияват значително активността на CYP ензимите.

Елиминиране

След перорално приложение на белязан изотретиноин приблизително равни фракции от дозата са били открити в урината и фекалиите. След перорално приложение на изотретиноин елиминационен полуживот на непромененото лекарство при пациенти с акне е имало средна стойност от 19 часа. Терминалното време на полуживот на 4-охо-isotretinoin е по-дълго, със средна стойност от 29 часа.

Изотретиноин е физиологичен ретиноид и ендогенните ретиноидни концентрации се достигат приблизително две седмици след края на лечението с изотретиноин.

Фармакокинетика при специални популации

Тъй като изотретиноин е противопоказан при пациенти с чернодробно увреждане, информацията относно кинетиката на изотретиноин при тези популации пациенти е ограничена. Бъбречната недостатъчност не намалява значимо плазмения клирънс на изотретиноин или 4-охо-isotretinoin.

5.3. Преклинични данни за безопасност

Остра токсичност

Острата перорална токсичност на изотретиноин е била определена при различни животински видове. LD₅₀ е била приблизително 2 000 mg/kg при зайци, приблизително 3 000 mg/kg при мишки и над 4 000 mg/mg при плъхове.

Хронична токсичност

Продължителни проучвания при плъхове за период от над 2 години (доза на изотретиноин 2, 8 и 32 mg/kg/дневно) са показали частично опадане на космите и повишени триглицериди в плазмата в групите с по-високите дози. Спектърът на нежелани ефекти на изотретиноин при гризачите силно наподобява този на витамин А, но не включва масивните калцификации на тъканите и органите, наблюдавани с витамин А при плъховете. Промените в чернодробните клетки, наблюдавани с витамин А, не са отбелязани с изотретиноин.

Всички наблюдавани нежелани ефекти на синдром на хипервитаминоза А са били спонтанно обратими след преустановяване на изотретиноин. Дори експерименталните животни в лошо общо състояние са се възстановили в голяма степен след 1-2 седмици.

Тератогенност

Както при другите производни на витамин А, в опити върху животни е доказано, че изотретиноин е тератогенен и ембриотоксичен.

Поради тератогенния потенциал на изотретиноин, има терапевтични последици за приложението при жени в детеродна възраст (вж. точка 4.3, точка 4.4 и точка 4.6).

Фертилитет

Изотретиноин в терапевтични дози не повлиява броя, подвижността и морфологията на



сперматозоидите и не представлява риск за образуването и развитието на зародиша от страна на мъжете, приемащи изотретиноин.

Мутагенност

В проучвания върху животни съответно *in vitro* и *in vivo* не е доказан мутагенен или канцерогенен ефект на изотретиноин.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. Списък на помощните вещества

Капсулно съдържимо:

Пчелен восък жълт;

Соево масло рафинирано;

Соево масло хидрогенирано;

Соево масло частично хидрогенирано.

Капсула:

Желатин;

Глицерол 85%;

Карион 83, съдържащ сорбитол, манитол, хидрогенирани нишестени хидролизати;

Титанов диоксид (E171);

Червен железен оксид (E172).

Мастило за сух печат:

Шеллак модифициран;

Черен железен оксид (E172);

Пропиленгликол.

6.2. Несъвместимости

Неприложимо.

6.3. Срок на годност

3 години.

6.4. Специални условия на съхранение

Блистери от трипластно фолио (PVC/PE/PVDC) – алуминий:

Да се съхранява под 25 °C.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага и светлина.

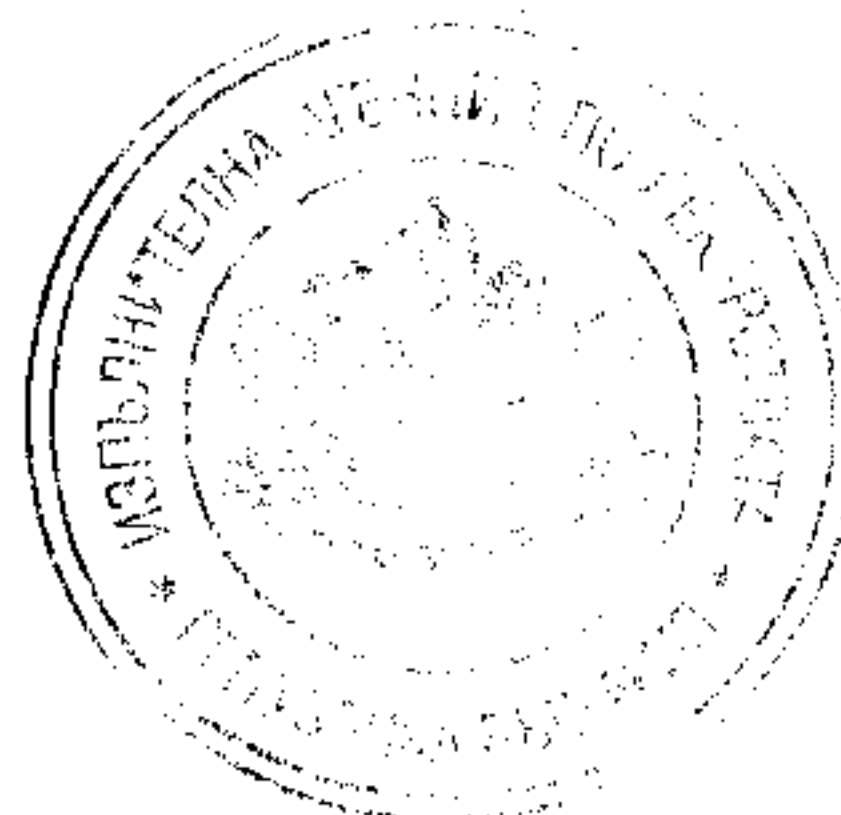
Блистери от алуминий – алуминий:

Да се съхранява под 25 °C.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага и светлина.

6.5. Данни за опаковката

Опаковки с блистери от трипластно фолио (PVC/PE/PVDC) – алуминий, съдържащи 30 или 100 меки капсули.



Опаковки с блистери от алуминий – алуминий, съдържащи 30 или 100 меки капсули.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6. Специални предпазни мерки при изхвърляне

Върнете неизползваните меки капсули Roaccutane на фармацевта.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Рош България ЕООД, ул. "Бяло поле" №16, София 1618, България.

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

РУ № П-3761/12.12.2008

Регистрационен № 20030084

**9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ /
ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

12.12.2008

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Януари 2009 г.

