

**ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ**



*MZ*



### *Возрасни пациенти вклучувајќи адолесценти и постари лица*

Лекувањето со isotretinoin треба да започне со доза од 0,5 mg/kg дневно. Терапевтскиот одговор на isotretinoin и некои несакани дејства зависат од дозата и се разликуваат од пациент до пациент. Заради тоа потребно е индивидуално прилагодување на дозата за време на лекувањето. За повеќето пациенти дозата изнесува од 0,5 до 1,0 mg/kg дневно.

Долготрајна ремисија и рецидиви се тесно поврзани со вкупната употребена доза отколку со времетраењето на лекувањето или дневната доза. Забележано е дека не може да се очекува додатен ефект на лекот над кумулативни дози од 120 до 150 mg/kg. Времетраењето на лекувањето зависи од поединечната дневна доза. За да се постигне ремисија, обично е доволно лекување во времетраење од 16 до 24 недели.

Кај повеќето пациенти потполно исчезнување на акни се постигнува со еден циклус на лекување. Во случај на рецидив можно е да се продолжи лекувањето со isotretinoin со иста дневна и кумулативна доза. Бидејќи подобрување на состојбата на акните може да се забележи и во период до 8 недели после завршување со лекувањето, не треба да се продолжи лекувањето додека не истече тој период.

### *Пациенти со оштетување на бубрежната функција*

Кај пациенти со тешко оштетување на бубрежната функција лекувањето треба да се започне со ниска доза (на пример 10mg/дневно). Дозата подоцна треба да се зголеми до 1 mg/kg/дневно или до максимална доза која пациентот може да ја поднесе (видете дел 4.4).

### *Пациенти кои не го поднесуваат лекот*

Кај пациенти кои не ја поднесуваат препорачаната доза, лекувањето може да продолжи со ниска доза, но лекувањето трае подолго и поголем е ризикот од рецидив. Заради постигнување на најголема можна ефикасност кај тие пациенти, лекувањето треба да се продолжи со највисока доза која пациентот ја поднесува.

## **4.3 Контраиндикации**

Isotretinoin е контраиндициран кај трудници или доилки (видете дел 4.6).

Isotretinoin е контраиндициран кај жени во репродуктивна возраст освен ако се задоволени сите услови од програмата за спречување на бременост (видете дел 4.4).

Isotretinoin е контраиндициран кај пациенти со пречувствителност на isotretinoin или на било кај помошна лековита супстанција наведена во дел 6.1. Roaccutane 10 mg содржи рафинирано масло од соја, делумно хидрогенирано масло од соја и хидрогенирано масло од соја. Затоа, Roaccutane 10 mg е контраиндициран кај пациенти алергични на кикирики или соја.

Isotretinoin исто така е контраиндициран кај пациенти со

- Со оштетена функција на црниот дроб
- Со високо зголемени нивоа на маснотии во крвта
- Со хипервитаминоза А



- Кои истовремено се лекуваат со тетрациклини (видете дел 4.5)

#### 4.4 Посебни мерки на претпазливост и посебни предупредувања за употреба на лекот

##### **Тератоген ефект**

Лекот Roaccutane е моќен хуман тератоген кој индицира висока фреквенција на тешки и живото-загрозувачки вродени дефекти.

##### **Roaccutane е строго контраиндициран кај:**

- Бремени жени
- Жени со потенцијал за забременување освен ако сите услови од програмата за спречување на бременост се исполнети

#### *Програма за спречување на бременост*

Овој лек е ТЕРАТОГЕН

Isotretinoin е контраиндициран кај жени во репродуктивен период освен ако се задоволени сите од следниве услови на програмата за спречување на бременост:

- Пациентката боледува од тежок облик на акни (како што се нодуларни или аспе conglobata, како и акни кои можат да остават трајни лузни) за кои употребата на стандардни начини на лекување со помош на системски антибактериски лекови и локална терапија не е ефикасна (видете дел 4.1 „Терапевтски индикации“).
- Потенцијалот за забременување се проценува кај сите пациентки.
- Пациентката го разбира тератогениот ризик.
- Пациентката ја разбира потребата од строго набљудување на месечно ниво.
- Пациентката ја разбира и прифаќа потребата за ефикасна, непрекината контрацепција која започнува еден месец пред почетокот на третманот, трае цело време додека се лекува и завршува еден месец по завршувањето на третманот. Најмалку еден високо ефективен метод на контрацепција (пр. форма независна од корисникот) или две препорачани форми на контрацепција кои зависат од корисникот треба да се користат.
- Во секој случај треба да се проценуваат индивидуалните околности кога се избира методот за контрацепција кој го вклучува пациентот во дискусијата, за да го гарантира нејзиниот ангажман и согласност со одбраните мерки.
- Дури ако пациентката има аменореа мора да ги следи сите совети за ефикасна контрацепција.
- Пациентката е запознаена и ги разбира можните последици врз бременоста, како и потребата итно да се обрати кај лекар ако постои ризик за бременост или доколку можеби е бремена.
- Пациентката ја разбира потребата да се проверува регуларно да прави тест за бременост идеално би било еднаш месечно за време на третманот и 1 месец по завршување на третманот.
- Пациентката потврдува дека ја разбира опасноста и задолжителните мерки на внимателност за време на употреба на Isotretinoin.



Овие услови се однесуваат и на жени кои моментално не се сексуално активни, освен ако лекарот кој го препишува лекот не мисли дека постои доволно силна основа која упатува на тоа дека не постои ризик за бременост.

Лекарот кој го препишува лекот мора да биде сигурен за следново:

- Пациентката да се придржува на горенаведените услови за спречување на бременост како и да потврди дека ги разбира можните последици
- Пациентката ги прифатила горенаведените услови
- Пациентката разбира дека мора постојано и правилно да употребува барем една високо ефективна метода за контрацепција (пр. форма независна од корисникот) или две комплементарни контрацепциски форми зависни од корисникот, барем 1 месец пред почнување на третманот и продолжува со употреба на ефективна контрацепција за време на третманскиот период и најмалку 1 месец по завршување на третманот.
- Пред почетокот на лекувањето, за времетраење на лекувањето и 1 месец после завршување на лекувањето треба да се добијат негативни резултати од тестот за бременост. Датумот и резултатите од тестот треба да бидат документирани.

Доколку дојде до бременост кај пациентка лекувана со isotretinoin, третманот мора да се стопира и пациентот да се упати кај лекар специјалист или кај лекар со искуство во тератологија за проценка и совет.

Доколку дојде до бременост по завршување на третманот останува ризик од тешки и сериозни вродени маани на фетусот. Овој ризик останува додека лекот не е целосно елиминиран, што е за време од еден месец од крајот на третманот.

### **Контрацепција**

Пациентките мора да добијат детални информации за спречување на бременост како и да се упатат на советување ако не употребуваат ефикасна контрацепција. Ако лекарот кој го препишува лекот не е во состојба да дава такви информации, пациентот треба да се упати кај соодветен здравствен работник.

Како минимален услов, пациентките со потенцијал за забременување мора да употребуваат барем една високо ефективна метода на контрацепција (пр. форма независна од корисникот), или две комплементарни контрацепциски форми зависни од корисникот. Контрацепцијата треба да се користи најмалку еден месец пред почнување на лекувањето, за време на лекувањето и да продолжи најмалку 1 месец по прекинување на лекувањето со isotretinoin, дури и кога пациентката е со аменореа.

За секој случај кога се избира контрацепцискиот метод треба да се проценат индивидуални околности и пациентот да се вклучи во дискусија, за да ја гарантира нејзината посветеност и согласност со избраните мерки.

### **Тест за бременост**

Во рамки на локалната пракса, се препорачува да се направи тест за бременост под медицински надзор со минимална осетливост од 25 mIU/ml, како што следува.



### Пред почеток на лекување:

Најмалку еден месец откако пациентот почнал да употребува контрацепција, и кратко (по можност неколку дена) пред првото препишување на лекот, пациентот треба да подлежи на медицински преглед за тест на бременост. Овој тест треба да обезбеди дека пациентката не е бремена кога почнува третман со isotretinoin.

### Контролен преглед

Редовни контроли треба да се договорат на редовни интервали, идеално еднаш месечно. Во согласност со локалната пракса и земајќи ги во предвид сексуалните активности, податоци за менструалниот циклус на пациентката (абнормален циклус, изостанување на менструација или аменореа) и контрацепциски метод треба да се утврди дали се неопходни дополнителни месечни тестови за бременост под медицински надзор. Доколку е индицирано, тестовите за бременост за време на лекувањето треба да се направат на денот на посетата на лекарот кој го препишува лекот или во рамки на три дена пред посетата.

### Завршување на лекувањето

Еден месец после завршување на лекувањето, пациентките би требало да направат финалентест за бременост.

### **Ограничување во препишување и издавање на лекот**

За жени во репродуктивна возраст, треба да се препише Roaccutane со времетраење од идеално 30 дена со цел да се поддржи регуларно следење, вклучително тестирање за бременост и мониторинг. Во идеален случај, тест за бременост, препишување и издавање на Roaccutane треба да се направи во ист ден. Издавањето на isotretinoin треба да биде најдоцна 7 денови од препишувањето. Ова месечно следење ќе овозможи регуларно тестирање за бременост и мониторинг и ќе се осигура дека пациентката не е бремена пред да почне да го прима наредниот циклус од лекот.

### **Машки пациенти:**

Податоците упатуваат на тоа дека нивото на експозиција на isotretinoin кај жени во репродуктивна возраст преку семена течност на пациентот кој употребува Roaccutane не е доволна за да се поврзе со тератогени ефекти на Roaccutane.

Машките пациенти треба да бидат предупредени дена не смеат да го делат лекот со никој друг, особено со жени во репродуктивен период.

### **Дополнителни мерки на внимание**

Пациентите треба да се советуваат дека овој лек не смеат да го даваат на друго лице и да ги вратат неупотребените капсули на фармацевтот на крајот од лекувањето.

Пациентите не смеат да даруваат крв за време на терапијата, како ни еден месец после завршување на лекувањето со isotretinoin за да ги избегнат потенцијални опасности врз фетусот на бремената жена која треба да прими крв.



### **Едукативни материјали**

Како помош на лекарите, фармацевтите и пациентите за да се избегне потенцијална експозиција на фетусот со isotretinoin, носителот на одобрението за ставање на лекот во промет ќе се потруди да обезбеди едукативен материјал кој содржи предупредување за тератогеноста за isotretinoin и совети за контрацепција пред почетокот на лекување како и да се предупреди за неопходноста за тестирање на бременост.

Целосни информации на пациентите за тератогениот ризик и строги мерки за спречување на бременоста, како што е наведено во Програмата за спречување на бременоста треба да се дадат од страна на лекарот за сите пациенти, и мажи и жени.

### **Психијатриски нарушувања**

Кај некои пациенти лекувани со isotretinoin забележани се депресија, влошување на депресија, потешкотии, агресивност, промени во расположение, симптоми на психоза, и многу ретко размислување за самоубиство, обид за самоубиство и самоубиство (видете дел 4.8). Пациентите кои боледувале од депресија треба да бидат посебно набљудувани, а кај сите пациенти треба да се следи потенцијална појава на знаци на депресија и според потреба да се пратат на соодветно лекување. Но прекинување на лекувањето со isotretinoin не секогаш е доволно за да симптомите исчезнат и затоа може да биде потребно понатамошна психијатриска или психолошка проценка.

Свесноста на семејството и пријателите може да е корисно при забележување навлошување на менталното здравје.

### Нарушување на кожата и поткожното ткиво

Акутна егзацербација на акни повремено се гледа за време на почетниот период, но тоа се смирува со континуиран третман, обично во рок од 7-10 дена, и обично не бара прилагодување на дозата.

Треба да се избегнува изложување на директна сончева светлина или ултравиолетови зраци. Доколку е потребно треба да се употребува средство за заштита од сонце со висок заштитен фактор (најмал заштитен фактор 15).

Кај пациентите кои се лекуваат со isotretinoin треба да се избегнува агресивна хемиска абразија на кожата и ласерски третмани уште 5 до 6 месеци после завршување на лекувањето, заради опасност од формирање на хипертрофични лузни на нетипични подрачја, и во ретки случаи хиперпигментација или хипопигментација на лекуваното подрачје. Кај пациенти кои се лекуваат со isotretinoin треба да се избегнува депилација со висок најмалку 6 месеци после завршување на лекувањето заради опасност од површинско оштетување на кожата.

Треба да се избегнува истовремена употреба на isotretinoin со локални кератолитички или ексфолијативни производи заради можно спречување на локално надразнување (видете дел 4.5).



Пациентите треба да се советуваат да употребуваат крема или маст за навлажнување на кожата како и балсам за усни од самиот почеток на лекување затоа што веројатно е дека isotretinoin ќе предизвика сушење на кожата и усните.

Во извештаите добиени по ставање на лекот во промет забележани се тешки кожни реакции поврзани со употреба на isotretinoin ( на пример eritema multiforme, Stevens-Johnson синдром и токсична епидермална некролиза). Имајќи во предвид дека овие две реакции може тешко да се разликуваат од останатите кожни реакции кои можат да се појават (видете дел 4.8), пациентите треба да бидат предупредени за знаци и симптоми и внимателно да се набљудуваат заради можна појава на тешки кожни реакции. Ако постои сомнеж за тешка кожна реакција, лекувањето со isotretinoin треба да се прекине.

#### Алергиски реакции

Во ретки случаи, после претходно локално изложување на ретиноиди, забележани се анафилактички реакции. Ретко се забележани и алергиски реакции на кожата. Забележани се тешки случаи на алергиски васкулитис, често со пурпура (модрици и црвени дамки) на екстремитетите и зафатеност на другите органи освен кожата. При тешки алергиски реакции лекувањето треба да се прекине и да се споредува внимателно набљудување.

#### Нарушување на очите

Суви очи, намалена проѕирност на рожницата, ослабен ноќен вид и кератитис, обично се повлекуваат после завршување на терапијата. Сувите очи може да се ублажат со употреба на масти за навлажнување на очите или со вештачки солзи. Може да се случи пациентот за време на лекувањето да не поднесува носење на контактни леки и затоа ќе мора да носи наочари.

Исто така забележано е ослабување на ноќниот вид, а кај некои пациенти слабеењето на видот може да се појави одеднаш (видете 4.7). Пациентите кај кои ќе се појават потешкотии со видот треба да побараат стручно мислење од офталмолог. Можеби ќе биде неопходно да се прекине лекувањето со isotretinoin.

#### Нарушување на коскено-мускулниот систем и сврзното ткиво

Кај некои пациенти лекувани со isotretinoin забележано е болка во мускули и зглобови како и зголемени вредности на серумски креатинин-фосфокиназа, особено кај пациенти кои практикуваат напорни физички активности (видете дел 4.8). Во некои случаи, ова може да прогредира до потенцијална животна загрозувачка рабдомиолиза.

После неколку години употреба на високи дози на isotretinoin за лекување на нарушување на кератинизација кај некои пациенти забележани се промени на коските, како што е прерано затварање на епифиза, хиперостоза како и калцификација на тетиви и лигаменти. Дозата, времетраењето на лекувањето и вкупна употребена доза кај тие пациенти вообичаено значајно ја надминува дозата препорачана за лекување на акни.

#### Бенигна интракранијална хипертензија

Забележани се случаи на бенигна интракранијална хипертензија, од кои некои вклучувале и истовремена употреба на тетрациклини (видете дел 4.3 и дел 4.5). Знаци и симптоми на бенигна интракранијална хипертензија се главоболка, заматаност, мучнина и повраќање, нарушување



на видот и едем на папилата на очниот нерв. Пациенти кај кои ќе се развие бенигна интракранијална хипертензија мораат веднаш да го прекинат лекувањето со isotretinoin.

#### Нарушување на црниот дроб и жолчката

Хепаталните ензими треба да се проверат пред лекувањето, еден месец после почеток од лекувањето, а после тоа во интервали од 3 месеци, освен доколку е клинички индицирано и почесто набљудување. Забележано е минливо и реверзибилно зголемување на црnodробните ензими. Во многу случаи овие промени биле во рамките на вообичаените вредности кои би се вратиле на почетно ниво за време на лекувањето. Во случај на трајно клинички значајно зголемување на нивото на хепаталните трансаминази треба да се размисли за намалување на дозата или прекинување на лекувањето.

#### Оштетување на бубрезите

Оштетување и слабост на бубрезите не влијаат на фармакокинетиката на isotretinoin. Па затоа isotretinoin може да го употребуваат пациенти со оштетена функција на бубрезите. Но се препорачува лекувањето да започне со ниска доза, која подоцна може да се зголеми до максимална доза која пациентот ја поднесува (видете дел 4.2).

#### Метаболизам на масти

Липидите во серумот (вредности на гладно) треба да се проверат пред да почне лекувањето, еден месец од почеток од лекувањето, а потоа во интервали од 3 месеци, освен доколку е клинички индицирано и почесто набљудување. Зголемените ниво на липиди во серумот обично се враќаат на нормални вредности после намалување на дозата или прекин на лекувањето, а влијание има и начинот на исхрана.

Isotretinoin може да се поврзе со зголемување на нивотона триглицериди во плазмата. Лекувањето со isotretinoin треба да се прекине ако не е можно да се контролира хипертриглицеридемија на прифатливо ниво или ако се појават симптоми на воспаление на панкреасот (видете дел 4.8). Нивоа поголеми од 800 mg/dl или 9 mmol/l понекогаш се поврзани со акутно воспаление на панкреасот, кое може да има смртен исход.

#### Нарушување на дигестивниот систем

Isotretinoin може да се поврзе со воспалителна болест на цревата (вклучувајќи и локален илеитис) кај пациенти кои претходно немале проблеми со нарушување на дигестивниот систем. Пациентите кај кои ќе се појави тешка (хеморагиска) дијареа мораат веднаш да го прекинат лекувањето со isotretinoin.

#### Пациенти со висок ризик

Доколку со isotretinoin се лекуваат пациенти кои боледуваат од шеќерна болест, обезност, алкохолизам или нарушување на метаболизмот на липидите, ќе биде потребно почеста проверка на вредностите на липиди во серумот и/или глукоза во крвта. За време на лекувањето со isotretinoin забележани се зголемени вредности на шеќерот во крвта на гладно и нови случаи на шеќерна болест.

Експциенти

Овој лек содржи 2.00 mg - 3.05 mg содржина на активното вещество во секоја капсула од 10 mg.



Доколку истовремено се користат производи кои содржат сорбитол (или фруктоза) и храна која содржи сорбитол (или фруктоза), треба да се земе во предвид кумулативниот ефект. Количеството на сорбитол во лековите за перорална употреба може да влијаат на биорасположливоста на други лекарства кои истовремено се зимаат.

#### 4.5 Интеракции со други лекови и други форми на интеракции

Пациентите не смеат истовремено да употребуваат витамин А заради опасност од развој на хипервитаминоза А.

Забележани се случаи на бенигна интракранијална хипертензија (pseudotumor cerebri) поврзани со истовремена употреба на isotretinoin и тетрациклини. Затоа треба да се избегнува истовремено лекување со тетрациклини (видете дел 4.3 и дел 4.4).

Истовремена употреба на isotretinoin и локални кератолитички или ексфолијативни препарати за лекување на акни мора да се избегнува заради можно зголемување на локална иритација (видете дел 4.4).

#### 4.6 Плодност, бременост и доење

##### Бременост

**Бременост е апсолутна контраиндикација за лекување на isotretinoin (видете дел 4.3). Жените во репродуктивен период треба да користат ефикасна контрацепција за време и до еден месец по третманот. Ако бременоста се случи, и покрај овие мерки на претпазливост за време на третманот со Roaccutane или по месецот кој следи, постои голем ризик од многу тешки и сериозни деформации на фетусот.**

Деформации на фетусот поврзани со употреба на isotretinoin се аномалии на централен нервен систем (хидроцефалус, деформации или аномалии на малиот мозок, микроцефалус), фацијална дисморфија, расцепено непце, аномалии на надворешното уво (непостоење на надворешно уво, намален или непостоечки надворешен слушен канал), очни аномалии (микрофталамиа), кардиоваскуларни аномалии (комбинирани грешки на срцето како тератологија Fallot, транспозиција на големитекрвни садови и септални дефекти), аномалии на тимус и паратироидни жлезди. Зголемена е зачестеност на спонтани абортуси.

Ако пациентката лекувана со isotretinoin забремени, лекувањето мора да се прекине, а пациентката треба да се упати на проценка и советување од лекар специјалист или лекар кој има искуство во подрачјето на тератологија.

##### Доење

Isotretinoin е изразено липофилен па многу е веројатно дека преоѓа во мајчиното млеко. Заради потенцијални несакани ефекти кај детето и експонираниот фетус, употребата на isotretinoin е контраиндицирана кај доил.

##### Плодност



Isotretinoin, во терапевтски дози, не влијае на бројот, подвижноста и морфологијата на сперматозоидите и не го загрозува формирањето и равојот на ембрионот од страна на мајот кој употребува isotretinoin.

#### 4.7 Ефекти врз способноста за возење и ракување со машини

Roaccutane потенцијално би можело да има влијание врз способноста за возење и ракување со машини.

За време на лекувањето со isotretinoin забележани се неколку случаи на намалување на ноќниот вид, што ретко траело после завршување на лекувањето (видете дел 4.4 и 4.8). Бидејќи намалувањето на ноќниот вид кај некои пациенти се случило одеднаш, пациентите треба да бидат предупредени на тој проблем за да бидат внимателни при управување со возила или ракување со машини.

Поспаност, зашеметеност и пречки во видот пријавени се многу ретко. Пациентите мора да бидат предупредени доколку дојде до наведените појави, не смеат да возат, ракуваат со машини или учествуваат во активности каде што тие симптоми можат да ги загрозат нив или другите луѓе.

#### 4.8 Несакани дејства

##### Збирен опис на безбедносниот профил

Некои несакани дејства поврзани со употреба на isotretinoin се зависни од дозата. Несаканите дејства најчесто се реверзибилни после намалување на дозата или прекинување на лекувањето, но некои можат да опстојат и после завршување на лекувањето. Најчесто забележани несакани дејства од isotretinoin се следните: сува кожа, сува слuzница, на пример на усните (хеилитис), сува слuzница на носот (епистакса) и сува слuzница на очите (коњуктивитис).

##### Табеларна листа на несакани реакции

Инциденцата на несакани реакции собрани од збирните податоци од клиничките студии во кои учествувале 824 пациенти и од податоците од постмаркетиншкиот период се наведени во табелата подолу.

Во продолжение наведени се несакани реакции според MedDRA класификација според органски системи и според категории на зачестеност на појава на несакани реакции: многу често ( $\geq 1/10$ ), често ( $\geq 1/100$  и  $< 1/10$ ), помалку често ( $\geq 1/10\ 000$  и  $< 1/1000$ ), ретко ( $\geq 1/10\ 000$  и  $< 1/10000$ ), многу ретко ( $< 1/10\ 000$ ), непознато (не може да се процени од достапните податоци). Несаканите реакции се наведени по опаѓачки ред според нивната сериозност во рамките на иста категорија на зачестеност и органски систем.

Табела 1 Табеларна листа на несакани реакции кај пациенти лекувани со isotretinoin

Органски систем	Многу често	Често	Ретко	Многу ретко	Непознато*
Инфекции				Грам позитивна бактериска инфекција (кожа и слuzница)	



Нарушување на крвта и лимфниот систем	Тромбоцитопенија, анемија, тромбоцитоза, зголемена седиментација на еритроцити	Неутропенија		Лимфаденопатија	
Нарушување на имунолошкиот систем			Анафилактички реакции, хиперсензитивност, алергиска кожна реакција		
Нарушување на исхраната и метаболизмот				Шеќерна болест, хиперурикемија	
Психијатриски нарушувања			Депресија, влошување на веќе постоечка депресија, агресивност, анксиозност, промени во расположението	Самоубиство, обид за самоубиство, размислување за самоубиство, психотични нарушувања, абнормално однесување	
Нарушување на нервниот систем		Главоболка		Бенигна интракранијална хипертензија, конвулзии, поспаност, зашеметеност	
Нарушување на очите	Блефаритис, коњуктивитис, сува слузница на очите, надразнување на очите			Едем на папилата на очниот нерв (како знак за бенигна интракранијална хипертензија), катаракта, слепост за бои (недостаток на распознавање на бои), неподносливост на контактни леки, намалена проѕирност на рожницата, намален ноќен вид, кератитис, фотофобија, пречки во гледањето, замаглен вид	
Нарушување				Ослабен слух	



на увото и лабиринтот					
Нарушување на крвните садови				Васкулитис(на пример Вегенерова грануломатоза, алергиски васкулитис)	
Нарушување на респираторен систем, градите и средоградие		Назофарингитис, епистакса, сува слузница на нос		Бронхоспазам(особено кај пациенти со астма), шиштење	
Нарушување на дигестивниот систем				Воспаление на цревата, колитис, илеитис, панкреатитис, крварење во дигестивен систем, мачнина, суво грло, хеморагична дијапеа, (видете дел 4.4)	
Нарушување на црниот дроб и жолчката	Зголемно ниво на трансминази (видете дел 4.4)			Хепатитис	
Нарушување на кожата и подкожното ткиво	Пруритис, воспалителен осип, дерматитис, хеилитис, сува кожа, локализирана ексфолиација, осетливост на кожата (опасност од оштетување)		Алопеција	Acne fulminans, нарушување на состојбата на акните, еритем (на лице), егзантем, нарушување на раст на косата, хирзутизам, дистрофија на ноктите, паронихија, реакција на фотоосетливост, гноен гранулом, хиперпигментација на кожата, зголемено потење	Eritema multiforme, Stevens-Johnson синдром, токсична епидермална некролиза
Нарушување на мускулоскелетниот систем и сврзното ткиво	Болка во зглобови, болка во мускули, болка во грбот (особено кај деца и пациенти адолесценти)			Артритис, калциноза (калцификација на лигаменти и тетиви), прерано зарастување на епифиза, егзостоза (хиперстоза), намалена	Рабдомиолиза



				густина на коските, воспаление на тетивите	
Нарушување на бубрезите и мочниот систем				Гломерулонефритис	
Нарушување на репродуктивниот систем и нарушување на дојките					Сексуална дисфункција вклучително еректилна дисфункција и намалено либидо, гинекомастија, вулво-вагинална сувост
Општи нарушувања и реакции на место на употреба				Зголемено создавање на гранулациско ткиво, замор	
Лабораториски анализи	Зголемено ниво на триглицериди во крвта, намалено ниво на липопротеини во висока густина	Зголемено ниво на холестерол во крвта, зголемено ниво на глукоза во крвта, хематурија, протеинурија		Зголемено ниво на креатинин-фосфокиназа во крвта	

\*не може да се процени од достапните податоци

#### Пријавување на сомнеж за несакани реакции

После добивање на одобрение за ставање на лек во промет, значајно е да се пријавуваат сомнежи за несакани реакции. На овој начин се овозможува континуирано следење на односот бенефит/ризик од употребата на лекот. Несаканите реакции од лековите може да ги пријавите во Националниот центар за фармаковигиланца при Агенцијата за лекови и медицински средства (ул. Св. Кирил и Методиј бр. 54 кат 1) или по електронски пат преку веб страната на Агенцијата <http://malmed.gov.mk/>.

#### 4.9 Предозирање

Isotretinoin е дериват на витамин А. Иако акутната токсичност со isotretinoin е ниска, во случај на предозирање можат да се јават знаци на хипервитаминоза А. Манифестации на акутна токсичност со витамин А опфаќаат тешка главоболка, мачнина или повраќање, спаност, раздрзливост и јадеж. Знаци на симптоми на случајно или намерно предозирање со isotretinoin веројатно се смета дека овие симптоми се реверзибилни и се повлекуваат спонтано без потреба за лекување.



## 5. ФАРМАКОЛОШКИ ПОДАТОЦИ

### 5.1 Фармакодинамски својства

Фармакотерапевтска група: ретиноид за системско лекување на акни  
АТЦ код: D10B A01

#### Механизам на делување

Isotretinoin е стереоизомер на сите-транс ретиноични киселини (третионин). Механизам на делување на isotretinoin сèште не е разјаснет до детали, но утврдено е дека подобрувањето на клиничката на тешки облици на акни е поврзана со супресија на активноста на лојните жлезди и хистолошки докажано намалување на големината на лојните жлезди. Исто така утврдено е и антивоспалително дејство на кожата од страна на isotretinoin.

#### Клиничка ефикасност и безбедност

Хиперкорнификација на епителот на пиелосебоцеалниот канал доведува до одлагање на корнеоцитни клетки во каналот и натрупвање на креатин и лој. После тоа следува формирање на комедон, и на крај, воспалителни лезии. Isotretinoin ја инхибира пролиферацијата на себоцитите и се мисли дека делува на акните на тој начин што доведува до повторно воспоставување на уредна диференцијација. Натрупаниот лој е подлога за зголемен раст на бактериите *Propionbacterium acnes*, па затоа намалувањето на формирањето на лој спречува бактериска колонизација на каналите.

### 5.2 Фармакокинетски својства

#### Апсорпција

Апсорпцијата на isotretinoin од дигестивниот систем е варијабилна и линеарно поврзана со дозата во рамките на цела терапевтска ширина. Апсолутната биорасположливост на isotretinoin не е утврдена затоа што соединението не е достапно во облик за интравенска употреба кај луѓе, но екстраполацијата на податоците од студиите на кучиња упатува на многу ниска и варијабилна системска биорасположливост. Кога isotretinoin се употребува со храна, биорасположливоста се удвојува во однос на употреба на лекот на гладно.

#### Дистрибуција

Isotretinoin се врзува за протеини на плазмата, главно соалбумин (99,9%). Волуменот на дистрибуција на isotretinoin кај луѓето не е утврден бидејќи isotretinoin не е достапен во облик за интравенска употреба кај луѓето. Достапни се малку податоци за распределба на isotretinoin во хуманото ткиво. Концентрацијата на isotretinoin во епидермисот е за половина помала од онаа во серумот. Концентрацијата на isotretinoin во плазмата е околу 1,7 пати поголема од концентрацијата во крвта заради слабиот продор на isotretinoin во еритроцитите.

#### Метаболизам

После орална употреба на isotretinoin во плазмата се идентификувани три главни метаболити: 4-оксо-изотретиноин, третионин (сите-транс ретиноични киселини) и 4-оксо-третионин. Овие метаболити покажале биолошка активност при изведба на неколку



тестови *in vitro*. Во клиничките студии докажано е дека 4-оксо-изотретиноин значајно допринесува за делувањето на isotretinoin (намалена секреција на лој и покрај изостанување на ефектот на нивото на isotretinoin и третиноин во плазмата). Останатите помалку присутни метаболити се глукоронидни соединенија. Главен метаболит е 4-оксо-изотретиноин со 2,5 пати поголема концентрација во плазмата во состојба на динамичка рамнотежа од таа на основното соединение.

Isotretinoin и третиноин (сите-транс ретиноични киселини) реверзибилно се метаболизираат (интерконвертираат) затоа метаболизмот на третиноин е поврзан со метаболизмот на isotretinoin. Процентот е дека 20 до 30% од дозата на isotretinoin се метаболизира со изомеризација.

Ентерохепатичната циркулација може да игра важна улога во фармакокинетиката на isotretinoin кај луѓето. *In vitro* студиите покажале дека во метаболизмот на isotretinoin и третиноин учествуваат неколку CYP ензими. Се чини дека ниту една изоформа нема доминантна улога. Isotretinoin и неговите метаболити не влијаат значајно на активноста на CYP ензимите.

#### Елиминација

После перорална употреба на радиоактивно означен isotretinoin најдени се отприлика подеднакви односи на дозата во урина и фецес. Конечно време на полуелиминација на непроменет лек, после орална употреба кај пациенти со акни, изнесува 19 часа. Конечно време на полуелиминацијана 4-оксо-изотретиноин е подолго, со просечна вредност од 29 часа.

Isotretinoin е физиолошки ретиноид па затоа ендогените концентрации на ретиноид се постигнуваат околу две недели после завршување на лекувањето со isotretinoin.

#### Хепатална инсуфициенција

Бидејќи isotretinoin е контраиндициран кај пациенти со хепатална инсуфициенција, достапни се ограничени информации за кинетиката на isotretinoin во оваа група на пациенти.

#### Бубрежна инсуфициенција

Оштетување на бубрезите не го намалува значајно плазматскиот клиренс на isotretinoin или 4-оксо-изотретиноин.

### **5.3 Претклинички податоци за безбедноста**

#### Акутна токсичност

Акутна орална токсичност на isotretinoin утврдена е во различни животински видови. LD<sub>50</sub> изнесува околу 2000 mg/kg кај зајци, околу 3000 mg/kg кај глвци и повеќе од 4000 mg/kg кај стаорци.

#### Хронична токсичност

За време на двегодишни студии кај стаорци (доза на isotretinoin од 2,8 и 32 mg/kg/ден) пронајдени се докази за делумен губиток на коса и зголемени триглицериди во плазма во



групата која примала поголема доза. Несаканите дејства на isotretinoin кај глодари се многу слични со несаканите дејства на витамин А, ноне опфаќаат масивна калцификација на ткива и органи кои се забележани за време на употреба на витамин А кај стаорци. Промените во клетките на црниот дроб забележани за време на употреба на витамин А не се појавиле при употреба на isotretinoin.

Сите забележани несакани дејства на синдромот на хипервитаминоза А биле спонтано реверзибилни после прекин на употреба на isotretinoin. Дури кај експерименталните животни со лоша општа состојба се вратиле во нормална состојба во рок од 1 или 2 недели.

#### Тератогеност

Студиите спроведени на животни покажале дека isotretinoin, како и сите останати деривати на витамин А, е тератоген и ембриотоксичен.

Заради тератогениот потенцијал на isotretinoin постојат терапевтски последици од употребата на лекот кај жени во репродуктивна возраст (видете дел 4.3, дел 4.4, и дел 4.6).

#### Мутагеност

*In vitro* и *in vivo* студиите на животни покажале дека isotretinoin не е мутаген.

## 6. ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ

### 6.1 Листа на ексципиенси

#### Содржина на капсула

Жолт пчелин восок;  
Рафинирано масло од соја;  
Хидрогенирано масло од соја;  
Делумно хидрогенирано масло од соја.

#### Капсула

Желатин;  
Глицерол 85%;  
Карион 83 кој содржи сорбитол (E420), манитол, хидрогениран и хидролизирани скроб;  
Титаниум оксид (E171);  
Железо оксид, црвен (E172).

#### Сува боја за означување на капсула

Шелак, модифициран;  
Железо оксид, црн (E172);  
Пропиленгликол.

### 6.2 Инкомпатибилност

Не е соодветно.



### **6.3 Рок на траење**

3 години

### **6.4 Начин на чување**

Не го чувајте лекот на температура над 25°C.

Да се чува во оригинално пакување и блистерот да се чува во надоврешно пакување заради заштита од влага и светло.

### **6.5 Природа и содржина на пакувањето**

30 (3 x 10) меки капсули во алуминиумски блистер (PVC/PVDC)

### **6.6 Посебни мерки на претпазливост за употреба и ракување со лек**

Неупотребените Roaccutane капсули да се вратат кај фармацевтот.

## **7. НОСИТЕЛ НА ОДОБРЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕК ВО ПРОМЕТ**

РОШ Македонија ДООЕЛ Скопје, тел 02 3103 500

## **8. БРОЈ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ**

11-11523/2

## **9. ДАТУМ НА ПРВОТО ОДОБРЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ И ДАТУМ НА ПОСЛЕДНОТО ОБНОВЕНО ОДОБРЕНИЕ**

Датум на прво одобрение: 01.07.2005

Датум на последно обновено одобрение: 12.12.2018

## **10. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНАТА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ**

Април 2021

