

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TÜFAM'a bildirmeleri beklenmektedir. Bakınız Bölüm 4.8 Advers reaksiyonlar nasıl raporlanır?

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ROACCUTANE 10 mg yumuşak kapsül

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Bir yumuşak kapsülde 10 mg izotretinoin bulunur.

Yardımcı madde(ler):

Hidrojenize soya yağı.....7,68 mg
Kısmen hidrojenize soya yağı.....30,72 mg
Rafine soya yağı.....107,92 mg
Sorbitol (E420).....2,00-3,05 mg
Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Yumuşak kapsül

Oval, opak, üzerinde siyah renkli ROA 10 yazısı olan kahve-kırmızı renkli kapsül

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

ROACCUTANE şiddetli akne formlarının (nodüler veya konglobat akne, veya kalıcı yara izi bırakma riski olan akne) ve sistemik antibakteriyel ve topikal tedavi ile birlikte standart tedavilere yanıt vermeyen aknenin tedavisinde endikedir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Kullanıma İlişkin Uyarılar:

- 1.Tedaviye, bir sonraki normal adet döneminin ikinci veya üçüncü gününden önce başlanmamalıdır.
- 2.Tedaviye başlamadan önceki iki hafta içinde negatif gebelik testi sonucu alınmalıdır. (Tedavi sırasında her ay gebelik testlerinin yapılması tavsiye edilir.)
- 3.ROACCUTANE tedavisine başlamadan önce, hekim, gebe kalma potansiyeli bulunan hastalara, alınacak önlemler, çok ağır fetal malformasyon riski ve ROACCUTANE tedavisi sırasında veya tedavi kesildikten sonraki bir ay içinde gebe

kalmanın muhtemel sonuçları hakkında sözlü ve yazılı bilgi vermelidir.

4.Aynı etkili ve kesintisiz gebelik önleyici tedbirler, araya giren süre ne kadar uzun olursa olsun, tedavinin tekrarlandığı her sefer alınmalı ve tedaviden sonra bir ay devam etmelidir.

5.Hasta, bu önlemlere rağmen, ROACCUTANE tedavisi sırasında veya tedavi bırakıldıktan sonraki bir ay içinde gebe kaldığı takdirde, fetusta ağır bir malformasyonun görülme riski çok yüksektir (örneğin, eksensefali).

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Standart doz

ROACCUTANE, sistemik retinoid kullanımı konusunda deneyimli ve izotretinoin tedavisi ile ilişkili teratojenite riskini bilen hekimlerce reçete edilmelidir. Hem kadın hem de erkek hastalara kullanma talimatının bir kopyası verilmelidir (Bkz. 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

ROACCUTANE'a verilen terapötik yanıt ve advers etkiler doza bağlıdır ve hastalarda değişkenlik gösterir. Bu durum tedavi sırasında her hasta için ayrı doz ayarlamasını gerektirir. ROACCUTANE tedavisine günde 0,5 mg/kg'lık dozla başlanmalıdır. Çoğu hasta için doz günde 0,5-1,0 mg/kg arasında değişir. Çok şiddetli hastalığı olan veya vücudunda akne olan hastalarda 2,0 mg/kg'a varan yüksek dozlar gerekebilir.

Tedavide 120-150 mg/kg'lık kümülatif tedavi dozunun remisyon oranlarını artırdığı ve relapsı önlediği gösterilmiştir. Dolayısıyla her hastada tedavi süresi günlük doza göre değişir. 16-24 haftalık tedaviyle akne tamamen remisyona sokulabilir. Önerilen doza şiddetli intolerans gösteren hastalarda, tedaviye daha düşük dozla uzun süre devam edilebilir.

Hastaların çoğunda tek bir tedavi dönemi sonunda akne tamamen temizlenebilir. Kesin relaps durumunda, ROACCUTANE tedavisinde önceki günlük dozun ve kümülatif tedavi dozunun aynısı uygulanmalıdır. Akne, tedavi kesildikten sonraki 8 hafta boyunca gelişebileceği için, tedaviye bu süre bitmeden yeniden başlanmamalıdır.

İntoleransı olan hastalar

Önerilen doza ciddi derecede intoleransı olan hastalarda, daha uzun tedavi süresi gerekeceği ve daha yüksek relaps riski olacağı göz önünde bulundurularak, tedaviye daha düşük dozlarla devam edilebilir. Bu hastalarda mümkün olan en yüksek etkililiğe ulaşmak için tolere edilebilen en yüksek dozda tedaviye devam edilmelidir.

Uygulama şekli:

Kapsüller yemeklerle birlikte günde bir veya iki kez alınmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Böbrek yetmezliği:

Şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda, tedaviye düşük dozla (10 mg/gün) başlanmalıdır. Sonrasında doz, 1 mg/kg/gün'e veya hastanın tolere edebileceği en yüksek doza kadar arttırılmalıdır (Bkz. 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer yetmezliğinde kullanımı kontrendikedir.

Pediyatrik popülasyon:

12 yaşından küçük çocuklarda kontrendikedir. 12 yaşından büyük çocuklarda doz ayarlaması gerekli değildir.

Geriatrik popülasyon:

Doz ayarlaması gerekli değildir.

4.3 Kontrendikasyonlar

ROACCUTANE aşağıdaki durumlarda kontrendikedir:

- ROACCUTANE hamile veya emziren kadın hastalarda kontrendikedir (Bkz. 4.6 Gebelik ve laktasyon).
- Gebelik Önleme Programının tüm koşulları yerine getirildiği durumlar haricinde çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlarda izotretinoin kullanımı kontrendikedir (Bkz. 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri)
- Tetrasiklinlerle birlikte tedavi gören hastalarda (Bkz. 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).
- Karaciğer yetmezliği olan hastalarda (Bkz. 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).
- Daha önceden hipervitaminöz A'sı olan hastalar (Bkz. 4.8 İstenmeyen etkiler).
- Aşırı düzeyde yükselmiş kan lipid değerleri olan hastalar (Bkz. 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).
- ROACCUTANE, izotretinoine veya ilacın içeriğindeki diğer maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olan hastalarda kontrendikedir. ROACCUTANE, soya yağı, kısmen hidrojene olmuş soya yağı ve hidrojene soya yağı içerir. Bu nedenle, ROACCUTANE soyaya alerjisi olanlarda kontrendikedir.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Teratojenik etkiler

ROACCUTANE, ağır ve yaşamı tehdit eden doğum kusurlarını yüksek sıklıkta tetikleyen güçlü bir insan teratojenidir.

ROACCUTANE aşağıdaki durumlarda kesinlikle kontrendikedir:

- | |
|--|
| <ul style="list-style-type: none">- Gebe kadınlarda- Gebelik Önleme Programının tüm koşulları yerine getirilmediği sürece gebe kalma potansiyeli bulunan kadınlarda |
|--|

Gebelik Önleme Programı

Bu ilaç TERATOJENİKTİR.

İzotretinoin, Gebelik Önleme Programının tüm koşulları yerine getirilmediği sürece gebe kalma potansiyeli bulunan kadınlarda kontrendikedir:

- Şiddetli akne formlarının (nodüler veya konglobat akne, veya kalıcı yara izi bırakma riski olan akne) ve sistemik antibakteriyel ve topikal tedavi ile birlikte standart tedavilere yanıt vermeyen aknenin tedavisinde (Bkz. bölüm “4.1. Terapötik endikasyonlar”).
- Tüm kadın hastalar için gebelik potansiyeli değerlendirilmelidir.
- Hasta teratojenik riski anlamalıdır.
- Hasta ayda bir yapılan ciddi takibin gerekliliğini anlamalıdır.
- Hasta tedaviye başlamadan bir ay önce, tüm tedavi süresi boyunca ve tedavi kesildikten sonraki bir ay boyunca etkili kontrasepsiyon uyguluyor olmasının gerekliliğini anlamış ve kabul etmiş olmalıdır. En az bir yüksek etkili kontrasepsiyon yöntemi (örn. kullanıcı bağımsız bir yöntem) ya da kullanıcı bağımlı iki tamamlayıcı kontrasepsiyon yöntemi kullanılmalıdır.
- Her bir vaka için kontrasepsiyon yöntemi seçilirken, hasta da tartışmaya dahil edilerek, hastanın tercih edilen önlemlere olan katılımı ve uyuncu garanti altına alınarak bireysel şartlar değerlendirilmelidir.
- Hasta, amenore olduğunda bile, etkili kontrasepsiyon hakkındaki tüm tavsiyelere uymalıdır.
- Hasta, gebeliğin potansiyel sonuçlarını ve gebelik riski olduğunda veya gebe kalması durumunda hekime derhal danışmasının gerektiğini anlamış ve konu hakkında bilgilendirilmiş olmalıdır.
- Hasta, tedavi öncesi, tedavi boyunca tercihen ayda bir kez ve tedavi durdurulduktan 1 ay sonra düzenli gebelik testi yaptırması gerektiğini anlamış olmalı ve kabul etmelidir.
- Hasta izotretinoin kullanımıyla ilişkili tehlikeleri ve gerekli önlemleri anladığını kabul etmiş olmalıdır.

Reçete eden hekim, herhangi bir gebelik riski olmadığını gösteren ikna edici sebepleri göz önünde bulundurmadığı takdirde, belirtilen bu koşullar halen cinsel olarak aktif olmayan kadın hastalar için de geçerlidir.

Reçete eden hekim aşağıdakilerden emin olmalıdır:

- Hastanın, yeterli derecede anladığını teyit etmesi de dahil olmak üzere, yukarıda listelenen gebeliği önleme koşullarına uygun olduğundan
- Hastanın, yukarıda sözü edilen koşulları kabul ettiğinden
- Hastanın, bir yüksek etkili kontrasepsiyon yöntemi (örneğin kullanıcı bağımsız bir yöntem) ya da kullanıcı bağımlı iki tamamlayıcı kontrasepsiyon yöntemini,

tedaviye başlamadan en az bir ay önce kullanmış olduğundan ve tedavi sırasında ve tedavinin kesilmesinden sonraki en az bir ay süresince sürekli ve doğru olarak etkili kontrasepsiyon kullanmaya devam ediyor olduğundan

- Tedavi öncesinde, süresince ve tedavinin kesilmesini takiben bir ay boyunca negatif gebelik testi sonucu alındığından (Gebelik testinin gün ve sonuçları belgelenmelidir).

İzotretinoin ile tedavi edilen bir kadında gebelik meydana gelirse, tedavi durdurulmalı ve hasta değerlendirme ve tavsiye için teratolojide uzman veya deneyimli bir hekime yönlendirilmelidir.

Tedavi kesildikten sonra gebelik meydana gelirse fetusun ağır ve ciddi malformasyon riski devam etmektedir. Bu risk, tedavinin bitiminden sonraki bir ay içinde yani ilaç vücuttan tamamen atılıncaya kadar devam eder.

Kontrasepsiyon

Kadın hastalara, gebeliğin önlenmesi hakkında kapsamlı bilgi verilmelidir ve eğer etkili kontrasepsiyon kullanmıyorlarsa onlara kontraseptif yöntem tavsiye edilmelidir. Eğer ilacı reçete eden hekim bu bilgileri sağlayacak bir konumda değilse, hasta ilgili bir sağlık mesleği mensubuna yönlendirilmelidir.

Minimum gereklilik olarak, çocuk doğurma potansiyeli olan kadın hastalar en az bir yüksek etkili kontrasepsiyon yöntemi (örneğin kullanıcı bağımsız bir yöntem) ya da kullanıcı bağımlı iki tamamlayıcı kontrasepsiyon yöntemini kullanmalıdırlar Amenoreli hastalar dahil, kontrasepsiyona tedaviye başlamadan en az bir ay önce, tedavi boyunca ve tedavinin kesilmesini takiben en az bir ay boyunca devam edilmelidir.

Her bir vaka için kontrasepsiyon yöntemi seçilirken, hasta da tartışmaya dahil edilerek, hastanın tercih edilen önlemlere olan katılımı ve uyuncu garanti altına alınarak bireysel şartlar değerlendirilmelidir.

Gebelik testi

Lokal deneyimlere göre, medikal olarak denetimi sağlanmış olan minimum 25 mIU/mL hassaslıktaki gebelik testlerinin, aşağıdaki şekilde uygulanması önerilmektedir:

Tedaviye başlamadan önce

Hasta kontrasepsiyon kullanmaya başladıktan en az bir ay sonra ve ilk reçeteden kısa bir süre önce (tercihen birkaç gün), medikal olarak denetlenmiş bir gebelik testinden geçmelidir. Bu test, hastanın izotretinoin ile tedaviye başladığında gebe olmadığından emin olmayı sağlamalıdır.

Tedavinin takibi

Düzenli aralıklarla, tercihen ayda bir takip için hekime başvurulmalıdır. Hastanın cinsel aktivitesi, son menstrüel öyküsü (anormal menstrüasyon, kaçırılan periyod ve amenore) ve kontrasepsiyon yöntemi göz önünde bulundurularak, medikal olarak denetlenmiş

gebelik testlerine aylık olarak tekrarlanan şekilde ihtiyaç olup olmadığı lokal deneyimlere göre belirlenmelidir. Hekime takip için başvurulduğunda gerekli görülürse gebelik testi, hekime başvurulduğu gün veya başvurulmadan üç gün öncesinde gerçekleştirilmelidir.

Tedavi bitimi

Tedaviyi bıraktıktan 1 ay sonra, kadınlar son bir gebelik testine tâbi tutulmalıdır.

Reçeteleme ve dağıtım kısıtlamaları

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar için ROACUTANE’ın reçete edilme süresi, gebelik testi ve izleme de dahil olmak üzere düzenli takipleri desteklemek için ideal olarak 30 gün ile sınırlandırılmalıdır. Tercihen, gebelik testi, reçetenin yazılması ve ROACCUTANE’ın verilmesi aynı günde yapılmalıdır.

Bu aylık takip, düzenli gebelik testi ve izlemenin yapılmasını ve hastanın bir sonraki ilaç tedavisini almadan önce gebe kalmadığından emin olunmasını sağlayacaktır.

Erkek hastalar

Mevcut veriler, ROACCUTANE alan hastaların semenindeki maternal maruziyet seviyesinin, ROACCUTANE’ın teratojenik etkileri ile ilişkilendirmeye yeterli büyüklükte olmadığını göstermektedir. Erkek hastalara, ilaçlarını kimseyle, özellikle kadımlarla, paylaşmamaları konusu hatırlatılmalıdır.

Ek önlemler

Hastalara, ilacı başkalarına vermemeleri ve kullanılmamış kapsülleri tedavi sonunda eczacılarına geri vermeleri konusunda yol gösterilmelidir.

İzotretinoin tedavisi sırasında ve tedavinin bitimini izleyen 1 ay boyunca, gebe bir kan alıcısının fetüsü üzerindeki potansiyel risk sebebiyle, hastalar kan bağışında bulunmamalıdır.

ROACCUTANE ile tedavi edilmiş kadın ve erkek hastalar, tedavi sırasında ve tedavinin bitiminden sonraki bir ay içerisinde kan bağışını yapamazlar.
--

Eğitim materyali

Ruhsat sahibi, izotretinoin teratojenisitesine ilişkin uyarıları güçlendirmek, tedaviye başlamadan önce kontrasepsiyon hakkında tavsiyelerde bulunmak ve gebelik testinin gerekliliği konusunda rehberlik etmek için reçete eden hekimlere, eczacılara ve izotretinoine fetal maruziyetten kaçınan hastalara yardımcı olmaya yönelik eğitim materyalleri sağlayacaktır.

Teratojenik risk ve Gebelik Önleme Programında belirtilen sıkı gebelik önleme tedbirleri hakkında tam hasta bilgisi hekim tarafından hem erkek hem de kadın hastalara verilmelidir.

Psikiyatrik bozukluklar

İzotretinoin ile tedavi edilen hastalarda depresyon, şiddetlenmiş depresyon, anksiyete, agresif eğilimler, duygudurum değişiklikleri, psikotik belirtiler ve çok nadiren intihar düşüncesi, intihar girişimleri ve intihar bildirilmiştir (Bkz. 4.8 İstenmeyen etkiler). Depresyon öyküsü olan hastalarda özel dikkat gösterilmeli ve tüm hastalar, depresyon belirtileri açısından izlenmeli ve gerekirse uygun tedaviye yönlendirilmelidir. Bununla birlikte, semptomları hafifletmek için izotretinoin'in kesilmesi yetersiz olabilir ve bu sebeple psikiyatrik veya psikolojik değerlendirme gerekebilir.

Akıl ve ruh sağlığı bozulmalarını tespit etmek için aile ya da arkadaşların farkındalığı yararlı olabilir.

Deri ve subkütanöz doku bozuklukları

Aknenin akut şiddetlenmesi bazen ilk periyod süresince görülür ancak devam eden tedavi ile hafifler, bu süre genellikle 7-10 gündür ve genellikle doz ayarlaması gerektirmez.

Kuvvetli güneş ışığına veya UV ışınlarına maruziyetten kaçınılmalıdır. Gerekli olduğunda, yüksek koruma faktörlü (en az 15 koruma faktörü) bir güneşten korunma ürünü kullanılmalıdır.

Atipik bölgelerde hipertrofik kalıcı yara izi ve daha nadiren tedavi bölgelerinde hiper-veya hipo pigmentasyon riski taşıdıklarından agresif kimyasal dermabrazyon ve kütanöz lazer tedavisi, ROACCUTANE tedavisi sırasında ve tedaviden sonraki 5-6 ay süresince kullanılmamalıdır. Epidermal striping riski taşınması nedeniyle ROACCUTANE tedavisi sırasında ve tedaviden sonra 6 ay süreyle ağdalı epilasyon uygulanmamalıdır.

Lokal tahriş artabileceğinden, ROACCUTANE'nin topikal keratolitik veya eksfoliyatif akne karşıtı ajanlarla birlikte kullanılmasından kaçınılmalıdır.

ROACCUTANE ciltte ve dudaklarda kuruluğa sebep olduğundan, hastalara tedavinin başından itibaren cildi nemlendirici merhem veya krem ve dudak kremi kullanmaları tavsiye edilmelidir.

Pazarlama sonrasında elde edilmiş ve izotretinoin kullanımı ile ilişkilendirilen ciddi cilt reaksiyonları (Eritema Multiforme, Stevens-Johnson Sendromu ve Toksik Epidermal Nekroliz) raporları bulunmaktadır. Bu reaksiyonların meydana gelebilecek diğer cilt reaksiyonlarından ayırt edilebilmesi zor olabileceğinden, hastalar şiddetli cilt reaksiyonlarına ait belirtiler hakkında bilgilendirilmeli ve yakından takip edilmelidir. Şiddetli bir cilt reaksiyonundan şüphe ediliyorsa izotretinoin tedavisi kesilmelidir.

Alerjik reaksiyonlar

Anafilaktik reaksiyonlar nadiren raporlanmıştır, bazı durumlarda topikal retinoid maruziyeti sonrasında görülmüştür. Seyrek olarak alerjik kütanöz reaksiyonlar bildirilmiştir. Çoğu zaman kol ve bacaklar ve ekstrakütanöz bölümlerin purpurası

(çürükler ve kırmızı lekeler) ile şiddetli alerjik vaskülit vakaları bildirilmiştir. Şiddetli alerjik reaksiyonlar tedavinin kesilmesini ve dikkatli izlemeyi gerektirebilir.

Göz bozuklukları

Kuru göz, korneada bulanıklık, azalan gece görüşü ve keratitgenellikle tedavinin kesilmesini takiben geçmiştir. Kuru gözlere, yağlı göz merhemi uygulaması veya suni gözyaşı tedavisinin uygulanması ile yardım edilebilir. Tedavi süresince, hastanın gözlük takmasına neden olabilen, kontak lens intoleransı meydana gelebilir.

ROACCUTANE tedavisi sırasında azalan gece görüşü meydana gelmiştir ve bazı hastalarda bu durumun başlaması ani olmuştur (Bkz. 4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler). Görme zorluğu yaşayan hastalar, oftalmolojik görüş almak üzere bir uzmana yönlendirilmelidir.

Kas-iskelet ve eklem dokusu bozuklukları

İzotretinoin kullanan, özellikle aşırı fiziksel aktivitesi olan hastalarda miyalji, artralji ve artan serum kreatin fosfokinaz seviyeleri görülmüştür (Bkz. 4.8 İstenmeyen etkiler). Bazı durumlarda bu, potansiyel olarak hayatı tehdit eden rabdomiyolize neden olabilir.

Keratinizasyon bozukluklarının tedavisi için birkaç yıl boyunca yüksek doz alımının sonrasında prematüre epifizeal klozür, hiperostoz, tendon ve ligamenlerin kalsifikasyonu dahil kemik değişiklikleri meydana gelmiştir. Bu hastalarda, doz seviyeleri, tedavi süresi ve toplam kümülatif doz genellikle akne tedavisi için önerilen dozun çok çok üstünde olmuştur.

Selim intrakraniyal hipertansiyon

Selim intrakraniyal hipertansiyon vakaları bildirilmiş, bunların bazılarında tetrasiklinlerle birlikte kullanım sözü konusu olmuştur (Bkz. 4.3 Kontrendikasyonlar ve 4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri). Selim intrakraniyal hipertansiyonun işaret ve belirtileri, baş ağrısı, mide bulantısı ve kusma, görme sıkıntısı ve papila ödemi içerir. Selim intrakraniyal hipertansiyon gelişen hastalarda, ROACCUTANE tedavisi hemen kesilmelidir.

Hepatobilyer bozukluklar

Daha sık bir inceleme klinik olarak belirtilmedikçe, karaciğer fonksiyonu veya enzimleri, tedaviden önce ve tedavi başladıktan 1 ay sonra ve takiben 3 aylık aralıklarla incelenmelidir. Karaciğer transaminazlarında geçici ve geri dönüşümlü artışlar bildirilmiştir. Çoğu vakada bu değişiklikler normal aralık dahilinde kalmıştır ve değerler tedavi sırasında başlangıç seviyelerine dönmüştür. Ancak, transaminaz seviyeleri normal seviyeleri aştığında, dozun azaltılması veya tedavinin kesilmesi gerekebilir.

Renal yetmezlik

Renal yetmezlik ve renal bozukluk, izotretinoinin farmakokinetiklerini etkilememektedir. Bu nedenle, ROACCUTANE renal yetmezliği olan hastalara verilebilir. Ancak, hastaların

tedaviye düşük doz ile başlaması ve dozun tolere edilebilen en yüksek dozlara titrasyonu tavsiye edilmektedir (Bkz. 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli; Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler).

Lipid metabolizması

Daha sık bir inceleme klinik olarak belirtilmedikçe, serum lipid (açlık) değeri, tedaviden önce, tedavi başladıktan 1 ay sonra ve takiben 3 aylık aralıklarla ayrıca kontrol edilmelidir. Serum lipid değerleri, dozun azaltılması ve tedavinin kesilmesi ile genellikle normale döner ve ayrıca perhiz kurallarına uyulmasıyla da çözümlenebilir.

İzotretinoin kullanımı, serum trigliserid düzeylerindeki yükselmelerle ilişkilendirilmiştir. Hipertrigliserideminin kabul edilebilir bir seviyede kontrolü sağlanamıyorsa veya pankreatit semptomları görülürse ROACCUTANE kullanımı kesilmelidir (Bkz. 4.8 İstenmeyen etkiler). 800 mg/dL veya 9 mmol/L'nin üzerinde artan serum trigliserid düzeyleri bazen, yaşamsal önem taşıyan bir akut pankreatit ile ilişkili olabilir.

Gastrointestinal bozukluklar

ROACCUTANE, daha önceden bağırsak bozukluğu geçmişi olmayan hastalarda inflamatuvar bağırsak hastalığı (bölgesel ileit dahil) ile ilişkilendirilmektedir. Şiddetli (hemorajik) diyare yaşayan hastalarda, ROACCUTANE tedavisi hemen kesilmelidir.

Yüksek riskli hastalar

ROACCUTANE tedavisi gören yüksek riskli hastalarda (diyabet, aşırı şişmanlık, alkolizm veya lipid metabolizması bozuklukları olanlar) serum lipid ve/veya kan glukoz değerlerinin sık aralıklarla kontrol edilmesi gerekebilir.

Diyabeti olduğu bilinen veya diyabetten şüphelenilen hastalarda kan glukoz düzeylerinin sık aralıklarla kontrolü önerilir. Nedensel bir ilişki olmasa da, ROACCUTANE tedavisi sırasında açlık kan şekerlerinin yükseldiği bildirilmiştir ve yeni diyabet olguları teşhis edilmiştir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Pediyatrik popülasyon

ROACCUTANE kullanımı sırasında pediyatrik hastalarda sırt ağrılarında artış (%29) ve artralji (%22) görülmüştür. ROACCUTANE'nin 12 yaşından küçük pediyatrik hastalarda kullanımı çalışılmamıştır.

Fruktoz intoleransı

ROACCUTANE, sorbitol içermektedir. Nadir kalıtsal fruktoz intolerans problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Hipervitaminöz A gelişim riski nedeniyle hastalar ROACCUTANE ve A vitaminini aynı anda kullanmamalıdır.

Ender vakalarda, bazıları tetrasiklinlerin birlikte kullanımı dahilinde olan, selim intrakranial hipertansiyona bağlı “psödötümör serebri” bildirilmiştir. Dolayısıyla tetrasiklinlerle destekleyici tedaviden kaçınılmalıdır. (Bkz. 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Lokal tahriş artabileceğinden, ROACCUTANE’ın topikal keratolitik veya eksfoliyatif akne karşıtı ajanlarla birlikte kullanılması engellenmelidir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Pediyatrik popülasyon:

ROACCUTANE’ın 12 yaşından küçük pediyatrik hastalarda kullanımı çalışılmamıştır.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Gebelik, ROACCUTANE ile tedavide mutlak kontrendikasyondur. Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar tedavi boyunca ve tedavi sonlandırıldıktan sonra en az 1 ay boyunca etkili bir kontrasepsiyon yöntemi kullanılmalıdır. Eğer bu uyarılara rağmen, ROACCUTANE ile tedavi sırasında veya takip eden 1 ay içerisinde gebelik meydana gelirse, fetusun çok şiddetli ve ciddi malformasyon riski bulunmaktadır.

Oral yolla uygulanan retinoidler konjenital anormalliklerle ilişkilendirilmiştir.

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: X

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Kısırlık geçmişi nedeniyle normalde kontraseptif önlem almayan kadın hastalar dahil tüm kadınlara aşağıdaki önerilere göre ROACCUTANE tedavisi sırasında bu tip önlemler alması uyarısında bulunulmalıdır.

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar tedavi boyunca ve tedavi sonlandırıldıktan sonra en az 1 ay boyunca etkili bir kontrasepsiyon yöntemi kullanılmalıdır.

Gebelik dönemi

ROACCUTANE gebelikte veya gebelik planlayan kadınlarda kontrendikedir (bkz. bölüm 4.3 Kontrendikasyonlar).

Ürün gebelik sırasında kullanılırsa veya hasta bu ilacı kullanırken gebe kalırsa tedavi kesilmelidir.

ROACCUTANE tedavisiyle ilişkili olarak önemli fetal malformasyonlar bildirilmiştir: Merkezi sinir sistemi anormallikleri (Hidrosefali, serebellar malformasyonlar/ anormallikler, mikrosefali), yüzde dismorfi, yarık dudak, dış kulakta anormallikler (dış kulak yokluğu, dış işitme kanallarının küçük olması veya yokluğu), göz anormallikleri (mikroftalmi), kardiyovasküler anormallikler (fallot tetralojisi, büyük damarların transpozisyonu, septal defekt gibi konotrunkal malformasyonlar), timus bezi anormallikleri ve paratiroid bezi anormallikleri. Ayrıca spontan düşük riski de büyüktür. ROACCUTANE ile tedavi edilen bayan hastada gebelik meydana gelirse, tedavi durdurulmalı ve hasta değerlendirme ve tavsiye için teratolojide uzman veya deneyimli bir hekime yönlendirilmelidir.

Laktasyon dönemi

ROACCUTANE yüksek derecede lipofilik olduğundan ilacın anne sütüne geçme olasılığı fazladır. Advers etki potansiyeli taşıdığından emziren annelerde ROACCUTANE kullanımı kontrendikedir.

Üreme yeteneği /Fertilite

Terapötik dozlarda izotretinoin kullanımı erkeklerde sperm sayısını, hareketliliğini ve morfolojisini etkilemez ve embriyonun oluşumunu ve gelişimini tehlikeye atmaz.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

ROACCUTANE’ın, araç veya makine kullanımını üzerine potansiyel etkisi olabilir.

ROACCUTANE tedavisi sırasında ve tedavi kesildikten sonra gece görüşünde azalma olmuştur. Bazı hastalarda bu durumun başlaması ani olduğundan, hastalar bu potansiyel problem hakkında bilgilendirilmeli ve araç ve makine kullanmamalı veya kendisini ya da başkalarını tehlikeye atacak aktivitelerde yer almamalıdır.

Çok seyrek olarak sersemlik, baş dönmesi ve görüş bozuklukları bildirilmiştir. Hastalar bu belirtileri yaşamaları durumunda araç ve makine kullanmamaları veya kendisini ya da başkalarını tehlikeye atacak aktivitelerde yer almamaları konusunda uyarılmalıdır.

4.8 İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profilinin özeti

ROACCUTANE kullanımı ile ilişkilendirilen yan etkilerin bazıları doz orantılıdır. Yan etkiler, doz değiştirildikten veya tedavi kesildikten sonra genellikle geri dönüşlüdür, ancak bazıları tedavi durdurulduktan sonra da devam edebilir.

Aşağıdaki semptomlar ROACCUTANE’ın en sık bildirilen istenmeyen yan etkileridir: Deride kuruma, mukozalarda kuruma örneğin dudaklar (keilitis), burun mukozası (epistaksis) ve gözler (konjunktivit).

Advers reaksiyonların tablo halinde listesi

824 hastanın dahil olduğu klinik çalışma verilerinden ve pazarlama sonrası verilerden yararlanılarak hesaplanan advers reaksiyonların insidansı aşağıdaki tabloda sunulmaktadır. Advers reaksiyonlar, MedDRA sistem organ sınıflandırılması (SOC) ve görülme sıklığına göre listelenmiştir. Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$, $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Tablo 1: ROACCUTANE ile tedavi edilen hastalarda görülen advers reaksiyonların listesi

Sistem Organ Sınıfı	Çok yaygın	Yaygın	Seyrek	Çok seyrek	Bilinmiyor*
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar				Gram pozitif mikroorganizmalara (<i>mukokutanöz</i>) bağlı bakteriyel enfeksiyonlar	
Kan ve lenf sistemi hastalıkları	Trombositopeni, anemi, trombositozis, kırmızı kan hücrelerinin sedimentasyon oranının yükselmesi	Nötropeni		Lenfadenopati	
Bağışıklık sistemi hastalıkları			Anaflaktik reaksiyonlar, aşırı duyarlılık, alerjik cilt reaksiyonları		
Metabolizma ve beslenme hastalıkları				Diyabet, hiperürisemi	
Psikiyatrik hastalıklar			Depresyon, şiddetlenmiş depresyon, agresif eğilimler, anksiyete, duygudurum değişiklikleri	İntihar, intihar girişimi, intihar düşüncesi, psikotik bozukluk, anormal davranış	
Sinir sistemi hastalıkları		Baş ağrısı		Selim intrakraniyal hipertansiyon, nöbetler, bitkinlik, baş dönmesi	
Göz hastalıkları	Blefarit, konjunktivit, göz kurluğu, göz iritasyonu			Papilla ödemi (selim intrakraniyal hipertansiyon semptomu olarak), katarakt, renk körlüğü, kontakt lens intoleransı, kornea opasitesi, gece görüşünün	

				azalması, keratit, fotofobi, görme bozuklukları, bulanık görme	
Kulak ve iç kulak hastalıkları				İşitme bozukluğu	
Vasküler hastalıklar				Vaskülit (örn. Wegner granülomatozisi, alerjik vaskülit)	
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar		Nazofarenjit epistaksis, nazal kuruluk		Bronkospazm (özellikle astım hastalarında), ses kısıklığı	
Gastrointestinal hastalıklar				İnflamatuvar bağırsak hastalığı, kolit, ileit , pankreatit, gastrointestinal hemoraji, hemorajik diyare, bulantı, boğaz kuruluğu (bkz Bölüm 4.4)	
Hepato-bilier hastalıklar	Transaminaz değerlerinde artış (bkz. Bölüm 4.4)			Hepatit	
Deri ve deri altı doku hastalıkları	Pruritus, döküntülü eritem, dermatit, keilitis, ciltte kuruluk, bölgesel ekfoliasyon, deri hassasiyeti (friksiyonel travma riski),		Alopesi	Akne fulminans, akne alevlenmesi, eritem (yüzde), ekzantem, saç bozuklukları, hirsütizm, tırnak distrofisi, paronişi, fotosensitivite reaksiyonu, piyojenik granülom, deri hiperpigmentasyonu, terlemede artış	Eritema multiforme, Stevens-Johnson sendromu, toksik epidermal nekroliz
Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları	Artralji (eklem ağrısı), miyalji (kas ağrısı), sırt ağrısı (özellikle çocuklar ve adolesanlarda)			Artrit, kalsinoz (ligament ve tendonların kalsifikasyonu), epifiz, erken füzyon, egzostozis, hiperostozis, azalan kemik yoğunluğu, tendinit	Rabdomiyoliz
Böbrek ve idrar yolu hastalıkları				Glomerülo nefrit	

Üreme sistemi ve meme hastalıkları					Erektile disfonksiyon ve azalmış libidoyu içeren seksüel bozukluk
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları				Granüllü doku oluşumunda artış, halsizlik	
Araştırmalar	Serum trigliserid düzeyinde artış, HDL'de azalma	Kolesterol düzeyinde artış, kanda glikoz artışı, hematüri ve proteinüri		Serum kreatin fosfokinaz değerinde artış	

*eldeki verilerden tahmin edilemiyor

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TUFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks:0 312 218 35 99).

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

İzotretinoin, A vitamini türevidir. İzotretinoinin akut toksisitesi düşük olsa da, aşırı doz vakalarında A hipervitaminozu belirtileri görülebilir. Akut A vitamini toksisitesinin belirtileri şiddetli baş ağrısı, mide bulantısı veya kusma, bitkinlik, hırçınlık ve kaşıntıyı içerir. İzotretinoinin kazara veya kasıtlı doz aşımı belirtileri benzer olacaktır. Bu belirtilerin geri dönüşümlü olması ve tedavi gerektirmeden hafiflemesi beklenir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grubu: Sistemik akne tedavisi için retinoid

ATC kodu: D10BA01

Etki mekanizması

ROACCUTANE'm etken maddesi olan izotretinoin, all-trans pozisyonda olan retinoik asidin (tretinoin) bir stereoizomeridir. ROACCUTANE'm kesin etki mekanizmasının

ayrıntıları henüz bilinmemektedir ancak şiddetli aknenin klinik tablosunda gözlenen iyileşme, yağ bezi aktivitesinin baskılanması ve histolojik olarak yağ bezlerinde görülen küçülmeye ilişkilidir. Ayrıca izotretinoinin dermal antiinflamatuvar etkisi de kanıtlanmıştır.

Klinik etkililik ve güvenlilik

Pilosebaze ünitenin epitel örtüsünün hiperkornifikasyonu kornisitlerin kanala dökülmesine, kanalın keratin ve sebum ile tıkanmasına yol açar. Bunu komedon oluşumu ve sonuç olarak da inflamatuvar lezyon takip eder. ROACCUTANE sebositlerin proliferasyonunu baskılar; akne de düzenli farklılaşma programını yeniden düzenleyici bir etki göstermektedir. Sebum, *propionibacterium acnes*'in büyümesi için majör substrattır, dolayısıyla azalmış sebum üretimi kanalın bakteriyel kolonizasyonunu baskılar.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Emilim:

İzotretinoinin gastrointestinal sistemden emilimi değişken ve terapötik aralık boyunca dozla orantılıdır. Mutlak biyoyararlanımı henüz bilinmemektedir çünkü bu madde insanlarda intravenöz olarak kullanıma uygun değildir. Bununla beraber köpeklerde yapılan çalışmaların ekstrapolasyonu sistemik biyoyararlanımın oldukça düşük ve değişken düzeyde olduğunu göstermektedir. İzotretinoin besinlerle alındığında biyoyararlanımı açlığa kıyasla iki kat daha fazladır.

Dağılım:

İzotretinoin plazma proteinlerine ve özellikle de albümine bağlanır (\geq %99,9). İzotretinoinin insanlardaki dağılım hacmi saptanamamıştır çünkü bu madde insanlarda intravenöz olarak kullanıma uygun değildir. İnsanlarda izotretinoinin dokulara dağılımıyla ilgili çok az bilgi vardır. Epidermisteki izotretinoin konsantrasyonu serumdakinin yarısı kadardır. İzotretinoinin plazmadaki konsantrasyonu, kırmızı kan hücrelerine zayıf penetrasyonu nedeniyle tüm kandaki konsantrasyonunun 1,7 katıdır.

Biyotransformasyon:

İzotretinoinin oral yolla alınmasından sonra plazmada 3 ana metabolit tanımlanmıştır: 4-oksoizotretinoin, tretinoin (all-trans konumdaki retinoik asit), ve 4-okso-tretinoin. Bu metabolitler birkaç in vitro testte biyolojik aktivite göstermiştir. 4-okso-izotretinoinin, izotretinoin aktivitesine anlamlı katkı (izotretinoin ve tretinoine plazma seviyelerine etkisi olmamasına rağmen sebum salgılanmasında azalma) sağladığı klinik olarak gösterilmiştir. Diğer minör metabolitlere glukuronid konjugatları dahildir. Ana metabolit, kararlı durumda esas bileşiğinkinden 2,5 kat daha yüksek plazma konsantrasyonlarındaki 4-okso-izotretinoindir.

İzotretinoin ve tretinoin (all-trans konumdaki retinoik asit) geri dönüşümlü olarak metabolize olduğundan (birbirine dönüşebilir), tretinoin metabolizması izotretinoininkine ile yakından ilişkilidir. İzotretinoin dozunun %20-30'unun izomerizasyon ile metabolize olduğu tahmin edilmektedir.

Enterohepatik dolaşım insanlarda izotretinoinin farmakokinetik özelliklerinde önemli rol oynayabilir. *In vitro* metabolizma çalışmaları, izotretinoinin 4-okso-izotretinoin ve tretinoine metabolizasyonunda birkaç CYP enzimlerinin yer aldığını göstermiştir. Tek bir izoformun predominant bir rolünün olduğu varsayılmamaktadır. ROACCUTANE ve metabolitleri CYP aktivitesini anlamlı olarak etkilemez.

Eliminasyon:

Radyoaktif işaretli izotretinoin oral yolla uygulandıktan sonra, idrar ve feçeste hemen hemen eşit miktarda ilaç saptanmıştır. İzotretinoin oral yolla uygulandıktan sonra, akneli hastalarda değişikliğe uğramamış ilacın terminal eliminasyon yarı-ömrü ortalama olarak 19 saattir. 4-okso-izotretinoinin terminal eliminasyon yarı-ömrü daha uzundur ve ortalama olarak 29 saattir.

İzotretinoin fizyolojik bir retinoid olduğundan ROACCUTANE tedavisi bittikten sonra yaklaşık iki hafta içinde endojen retinoid konsantrasyonlarına ulaşılır.

Doğrusallık/ doğrusal olmayan durum:

Veri bulunmamaktadır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Karaciğer yetmezliği

ROACCUTANE karaciğer yetmezliği olanlarda kontrendike olduğundan bu hasta popülasyonlarında izotretinoinin kinetiğiyle ilgili bilgiler sınırlıdır.

Böbrek yetmezliği

Böbrek bozukluğu, izotretinoin veya 4-okso-izotretinoin plazma klerensini anlamlı derecede azaltmamaktadır.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Akut toksisite

İzotretinoinin akut toksisitesi, çeşitli hayvan türlerinde belirlenmiştir. LD50 yaklaşık olarak, tavşanlarda 2.000 mg/kg, farelerde 3.000 mg/kg ve sıçanlarda 4.000 mg/kg'ın üzerinde olmuştur.

Kronik toksisite

Sıçanlardaki 2 yılı aşkın uzun süreli çalışma (izotretinoin dozu 2, 8 ve 32 mg/kg/g), yüksek doz gruplarında kısmi saç kaybı kanıtları ve plazma trigliserid artışları göstermiştir. İzotretinoinin kemirgenlerdeki bu yan etki spektrumu, vitamin A'nın benzemektedir, ancak sıçanlardaki vitamin A ile gözlenen yoğun doku ve organ kalsifikasyonlarını içermemektedir. Vitamin A ile gözlenen karaciğer hücre değişiklikleri, izotretinoin ile meydana gelmemiştir.

Hipervitaminöz A sendromunun tüm gözlenen yan etkileri, izotretinoinin kesilmesinin ardından spontane olarak geri dönüşümlü olmuştur. Genel durumu zayıf deney hayvanlarının bile büyük bölümü 1-2 hafta içerisinde kurtarılmıştır.

Teratojenisite

Diğer A vitamini türevleri gibi, izotretinoinin hayvan deneylerinde teratojenik ve embriyotoksik olduğu gösterilmiştir.

İzotretinoinin teratojenik potansiyeline bağlı olarak, çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadın hastalara uygulanmasının terapötik sonuçları bulunmaktadır (Bkz. 4.3 Kontrendikasyonlar, 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri, 4.6 Gebelik ve laktasyon).

Mutajenisite

İzotretinoinin, sırasıyla *in-vitro* veya *in-vivo* hayvan testlerinde mutajenik ya da karsinojenik olduğu gösterilmemiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Kapsül içeriği:

Rafine soya yağı
Hidrojenize soya yağı
Kısmi hidrojenize soya yağı
Sarı balmumu

Kapsül kabuğu:

Jelatin (sığır kaynaklı)
Gliserol
Sorbitol
Mannitol
Hidrojenize hidrolize nişasta
Titanyum dioksit (E171)
Kırmızı demir oksit (E172)

Baskı mürekkebi:

Şellak (Lak böceğinin (*Laccifer Lacca Kerr*) lak salgı maddesinden elde edilmektedir)
Siyah demir oksit (E172)
Propilen glikol

ROACCUTANE kapsül bileşiminde kullanılan jelatin bovin (sığır) kökenlidir.

6.2 Geçimsizlikler

Geçerli değil.

6.3 Raf ömrü

36 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C altındaki oda sıcaklığında, ışıktan ve nemden koruyarak saklayınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

ROACCUTANE 10 mg yumuşak kapsül, 10 kapsül içeren dubleks (PVC/PVDC) blisterler içinde 30 kapsüllük ambalajlardadır. Tüm paket boyutları pazarlanmayabilir.

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Herhangi bir kullanılmamış ürün veya atık materyal ‘Tıbbi atıkların kontrolü yönetmeliği’ ve ‘Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü yönetmelikleri’ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Roche Müstahzarları Sanayi Anonim Şirketi
Uniq İstanbul
Ayazağa Cad. No:4
D/101 Maslak 34396
Sarıyer- İstanbul

Tel: (0 212) 366 9250
Faks: (0 212) 285 22 00

8. RUHSAT NUMARASI

95/26

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 18.08.1994
Ruhsat yenileme tarihi: 18.08.2009

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ