

Boke

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

Roaccutane

1. ТЪРГОВСКО НАИМЕНОВАНИЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Roaccutane меки капсули 20 mg.

2. КОЛИЧЕСТВЕН И КАЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка мека капсула съдържа 20 mg isotretinoin.

За помощните вещества, виж раздел 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Капсули меки.

Roaccutane 20 mg: овални, непрозрачни капсули, светлочервено-виолетови и бели на цвят, с надпис ROA20, отпечатан с черно мастило.

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО	
Приложение към разрешение за употреба № 12553/04.03.06	
690/14.02.06	Менц

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 метод 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 вземат с храна веднъж или два пъти дневно.

Възрастни, включително юноши и пациенти в напреднала 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 дозозависими 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 мг/кг. 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 използване на същата дневна и кумулативна терапевтична доза. Допълнително подобрение 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 мг дневно). След това дозата трябва да се повиши до 1 мг/кг дневно или до получаването на максимално поносимата от пациента доза (виж раздел 4.4.).

Деца

Изотретиноин не е предназначен за лечение на предпубертетно акне и не се препоръчва при пациенти под 12-годишна възраст.

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 ефективност при тези пациенти, трябва да се продължи с най-високата поносима доза.

4.3. Противопоказания

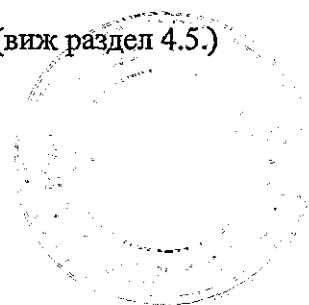
Изотретиноин е противопоказан при бременни жени и кърмачки (виж раздел 4.6.).

Изотретиноин е противопоказан при жени във фертилна възраст, освен ако не са спазени всички условия в Програмата за предпазване от бременност (виж раздел 4.4.).

Изотретиноин е противопоказан също и при пациенти със свръхчувствителност към изотретиноин или към някое от помощните вещества. Roaccutane съдържа фъстъчено масло, соево масло, частично хидрогенирано соево масло и хидрогенирано соево масло. Поради това употребата на Roaccutane е противопоказана при пациенти, алергични към фъстъци и соя.

Изотретиноин е противопоказан също при пациенти:

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



4.4. Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба

Програма за предпазване от бременност

Този лекарствен продукт е ТЕРАТОГЕНЕН.

Изотретиноин е противопоказан при жени във фертилна възраст, 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 ~~или~~ 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 горните условия за предпазване от бременност, 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 края му.
- 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, 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.

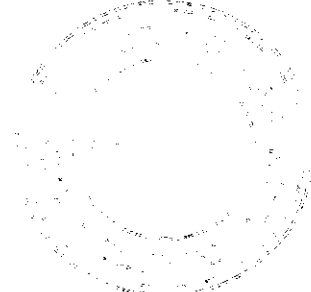
Тест за бременност под наблюдение от медицински специалист трябва да се направи също и по време на консултацията, когато се предписва изотретиноин или в 3-те дни преди посещението при предписващия лекар, и лечението трябва да се забави до времето, когато пациентката ще е прилагала ефективна контрацепция 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 ~~под наблюдение~~ ^{всички 14 дни} 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 във фертилна възраст 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

Няма данни, от които може да се предположи, че фертилността или потомството на пациенти мъже може да бъдат засегнати при лечение с 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 плода при преливане на кръв на бременна жена.

Информационен материал

За да помогне на предписващите лекари, фармацевти и пациенти да се избегне фетална експозиция на изотретиноин, притежателят на разрешението за употреба ще осигури информационен 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 идеи*, опити за самоубийство и самоубийство при пациенти, лекувани с изотретиноин (виж раздел 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 подкожните тъкани

Понякога по време на началния период е наблюдавано обостряне на акнето, но то

отзвучава при продължаване на лечението, най-често 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 протективен 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 излюшване на епидермиса.

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

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

Очни нарушения

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 унгвент със смазващо действие или използването на изкуствени слъзи. Може да се появи непоносимост към контактни лещи, което може да наложи носенето на очила по време на лечението.

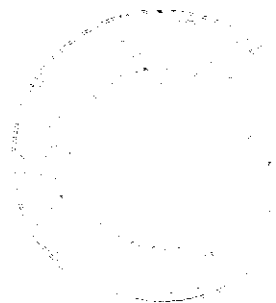
Има съобщения и за намалено нощно зрение, като при някои пациенти началото е било внезапно (виж раздел 4.7.). Пациентите със затруднения в зрението трябва да се изпращат на офталмологичен преглед от специалист. Може да се наложи прекъсване на лечението с изотретиноин.

Мускулно-скелетни и съединително-тъканни нарушения

Има съобщения за мialгия, артралгия и повишени стойности на серумната креатин фосфокиназа при пациенти, получаващи изотретиноин, особено при голямо физическо натоварване (виж раздел 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 са надхвърляли препоръчаните за лечение на акне.

Доброкачествена интракраниална хипертензия



Има съобщения за случаи на доброкачествена интракраниална хипертензия, някои от които по време на едновременно употреба на тетрациклини (виж раздел 4.3. и 4.5.). Признаците и симптомите на доброкачествената интракраниална хипертензия включват главоболие, гадене и повръщане, ^{зрителни} ~~очни~~ нарушения и оток на папилата. Пациентите, които развият доброкачествена интракраниална хипертензия, трябва незабавно да преустановят лечението с изотретиноин.

Хепато-билиарни нарушения

Трябва да се изследват чернодробните ензими преди лечението, един месец след началото на лечението и след това през интервали от три 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 (виж раздел 4.2.).

Липиден метаболизъм

Серумните липиди (стойности на гладно) трябва също да се проверят преди лечението, един месец след началото и след това през интервали от три 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 (виж раздел 4.8.). Нива, надхвърлящи 800 mg/dl или 9 mmol/L, понякога са свързани с остър панкреатит, който може да бъде потенциално 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 предшестващо локално приложение на ретиноиди. Не често 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 рядкото наследствено заболяване с непоносимост към фруктоза не трябва да се лекуват с 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} глюкоза. 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, поради риск от развитие на хипервитаминоза А.

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

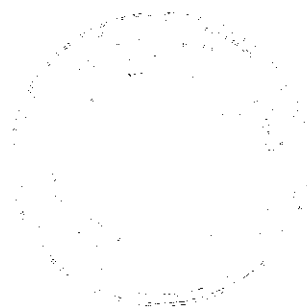
4.6. Бременност и кърмене

Бременността е абсолютно противопоказание при лечение с изотретиноин (виж раздел 4.3.). Ако въпреки тези предпазни мерки се появи бременност по време на лечение с изотретиноин или през следващия месец, има голям риск от много тежки и сериозни малформации на плода.

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), сърдечно-съдови 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. Влияние 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 (виж раздел 4.4 и раздел 4.8.). Тъй като при някои пациенти началото е било внезапно, пациентите трябва да знаят за този потенциален проблем и да се предупреждават да бъдат внимателни, когато шофират или работят с машини.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

Следните симптоми са най-често съобщаваните нежелани ефекти 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 дозо-зависими. Нежеланите ефекти обикновено са обратими след намаляване на дозата или прекратяване на лечението обаче някои може да персистират и след спиране на лечението.

Инфекции: Много редки ($\leq 1/10\ 000$)	Грам-положителни (кожно-лигавични) бактериални инфекции
Нарушения на кръвта и лимфната система: Много чести ($\geq 1/10$) Чести ($\geq 1/100, < 1/1000$) Много редки ($\leq 1/10\ 000$)	Анемия, ускорено утаяване на червените кръвни клетки, тромбоцитопения, тромбоцитоза Неутропения Лимфаденопатия
Нарушения на имунната система: Редки ($\geq 1/10\ 000, < 1/1000$)	Алергични кожни реакции, анафилактични реакции, свръхчувствителност
Метаболизъм и хранителни нарушения: — Много редки ($\leq 1/10\ 000$)	Захарен диабет, хиперурикемия
Психични нарушения: Редки ($\geq 1/10\ 000, < 1/1000$) Много редки ($\leq 1/10\ 000$)	Депресия, влошаване на депресия, тенденция към агресивност, тревожност, промени в настроението Поведенчески отклонения, психотични нарушения, суицидни идеи, опити за самоубийство и самоубийство
Нарушения на централната нервна система: Чести ($\geq 1/100, < 1/1000$) Много редки ($\leq 1/10\ 000$)	Главоболие Доброкачествена интракраниална хипертензия, гърчове, сънливост
Очни нарушения:	

Много чести ($\geq 1/10$)	Блефарит, конюнктивит, сухота в очите, очно дразнене
Много редки ($\leq 1/10\ 000$)	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 хипертензия), фотофобия.
Нарушения на ушите и лабиринта: Много редки ($\leq 1/10\ 000$)	Увреден слух
Съдови нарушения: Много редки ($\leq 1/10\ 000$)	Васкулит (напр. грануломатоза на Wegener, алергичен васкулит)
Респираторни, торакални и медиастинални нарушения: Чести ($\geq 1/100$, $< 1/1000$) Много редки ($\leq 1/10\ 000$)	Епистаксис, сухота в носа, назофарингит Бронхоспазъм (особено при пациенти с анамнеза за астма), дрезгав глас
Стомашно-чревни нарушения: Много редки ($\leq 1/10\ 000$)	Колит, илеит, сухота в гърлото, стомашно-чревен кръвоизлив, хеморагична диария и възпалително заболяване на червата, гадене, панкреатит (виж раздел 4.4)
Хепато-билиарни нарушения: Много чести ($\geq 1/10$) Много редки ($\leq 1/10\ 000$) Нарушения на кожата и подкожните тъкани: Много чести ($\geq 1/10$) Редки ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$) Много редки ($\leq 1/10\ 000$)	Повишени трансаминази (виж раздел 4.4) Хепатит Хейлит, дерматит, сухота на кожата, локализирана екسفолация, сърбеж, еритематозен обрив, ранимост на кожата (риск от травма при триене) Алопеция 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
Мускулно-скелетни и съединителнотъканни нарушения: Много чести ($\geq 1/10$) Много редки ($\leq 1/10\ 000$)	Артралгия, миалгия, болка в гърба (особено при юноши), Артрит, калциноза (калцификация на лигаментите и сухожилията), преждевременно затваряне на епифизите, екзостоза (хиперостоза), намалена костна плътност, тендинит
Бъбречни и пикочни нарушения: Много редки ($\leq 1/10\ 000$)	Гломерулонефрит
Общи нарушения и състояния на мястото на приложение: Много редки ($\leq 1/10\ 000$)	Гранулационна тъкан (повишено образуване), общо неразположение

Лабораторни отклонения:

Много чести ($\geq 1/10$)

Повишение на триглицеридите в кръвта,
намаление на липопротеините с висока плътност,
увеличение на холестерола, увеличение на
глюкозата в кръвта

Чести ($\geq 1/100$, $< 1/1000$)

хематурия, протеинурия

Много редки ($\leq 1/10\,000$)

Повишение на креатин фосфокиназата в кръвта

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

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 те да бъдат обратими и да преминат без необходимост от лечение.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамични свойства

Фармако-терапевтична група: продукти против акне за системна употреба
АТС код: D10BA01

Механизъм на действие

Изотретиноин е стереоизомер на all-trans-ретиноева киселина (tretinoin). Точният механизъм на действие на изотретиноин още не е изяснен подробно, но е установено, че клиничното подобрение 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.

Ефективност

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* aspes, 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, дозо-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 ($\geq 99.9\%$). Обемът на разпределение на изотретиноин при човека не е определен, тъй като изотретиноин не се произвежда в интравенозна форма за хуманната медицина. 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), 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 ~~терминалното време на полуживот е~~ ^{елиминационното време на полуживот е} елиминиране 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 и 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 2000 мг/кг при зайци, приблизително 3000 мг/кг при мишки и над 4000 мг/кг при плъхове.

Хронична токсичност

Продължителни проучвания при плъхове за период над 2 години (доза на изотретиноин 2, 8 и 32 мг/кг дневно) са показали частично опадане на космите и повишени триглицериди 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 на жени във фертилна възраст (виж раздел 4.3., раздел 4.4. и раздел 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 *in vitro* и *in vivo* не е доказан мутагенен или канцерогенен ефект на изотретиноин.



6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. Списък на помощните вещества

Пълнеж на капсулата

Beeswax yellow; soya bean oil, *refined*; soya bean oil, hydrogenated; *soya bean oil, partly hydrogenated*.

Обвивка на капсулата

Gelatin, glycerol, Karion 83 (sorbitol, mannitol, hydrogenated hydrolysed starch), titanium dioxide E171, Canthaxanthin pigment E 161 (*gelatin, arachis oil, canthaxanthin, ascorbyl palmitate, alfa-tocopherol, silica*).

Масило:

Shellac, refined

Black iron oxide E172

6.2. Несъвместимости

Не е приложимо.

6.3. Срок на годност

3 години.

6.4. Специални предпазни мерки при съхранение

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

Да не се съхранява при температура над 25°C.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, като блистерите се съхраняват във външната опаковка, за да се защитят от влага и светлина.

Блистери алуминий-алуминий:

Да не се съхранява при температура над 25 °C.

Да се съхраняват в оригиналната опаковка, за да се защитят от влага и светлина.

6.5. Вид и съдържание на първичната опаковка

Опаковки с блистери от тройно фолио – алуминий, съдържащи 20, 30, 50 или 100 капсули.

Опаковки с блистери от алуминий – алуминий, съдържащи 20, 30, 50 или 100 капсули.

На пазара може да не се предлагат всички размери на опаковките.

6.6. Указания за употреба и работа с продукта и изхвърлянето му

Върнете неизползваните капсули Roaccutane на фармацевта.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

РОШ БЪЛГАРИЯ ЕООД, ул."Бяло поле" №16, 1618-София, България.

8. РЕГИСТРАЦИОНЕН НОМЕР

20030084

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

30.01.2003

10. ДАТА НА РЕДАКЦИЯ НА ТЕКСТА

2003г.

