

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Роакутан 20 mg капсули, меки
Roaccutane 20 mg capsules, soft

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

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

Помощни вещества с известно действие:

Съдържа соево масло (рафинирано, хидрогенирано и частично хидрогенирано) и сорбитол (E420).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Капсула, мека.

Овални, непрозрачни меки капсули, в кафяво-червено и бяло, с черен печат "ROA 20".

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

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

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

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 при лечение с изотретиноин и при спазване на изискванията за наблюдаване на пациента.

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

Педиатрична популация

Роакутан не трябва да се прилага за лечение на предпубертетно акне и не се препоръчва за употреба при деца под 12-годишна възраст поради липса на данни относно ефикасност и безопасност.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта Приложение 1	
Към Рег. №	20030087
Разрешение №	72277 / 26-06-2026
BG/MA/MP -	
Одобрение №	



Възрастни, включително юноши и пациенти в старческа възраст:

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

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

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

Пациенти с бъбречно увреждане

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

Пациенти с непоносимост

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

4.3 Противопоказания

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

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

Изотретиноин е противопоказан също и при пациенти със свръхчувствителност към изотретиноин или към някои от помощните вещества, изброени в точка 6.1. Роакутан 20 mg съдържа соево масло, рафинирано; соево масло, хидрогенирано и соево масло, частично хидрогенирано. Поради това, Роакутан 20 mg е противопоказан при пациенти, алергични към фъстъци или соя.

Изотретиноин е противопоказан също и при пациенти:

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



Тератогенни ефекти

Роакутан е мощен тератоген при хора, който предизвиква тежки и животозастрашаващи вродени дефекти с висока честота.

Роакутан е строго противопоказан при:

- Бременни жени
- Жени с детероден потенциал, освен ако не са спазени всички условия на програмата за предпазване от бременност.

Програма за предпазване от бременност

Този лекарствен продукт е ТЕРАТОГЕНЕН.

Изотретиноин е противопоказан при жени с детероден потенциал, освен ако не са спазени всички от следните условия на програмата за предпазване от бременност:

- Жената има тежко акне (като нодуларно или конfluиращо акне, или акне с риск от постоянни белези), резистентно на адекватни курсове на стандартно лечение със системни антибактериални средства и локална терапия (вж. точка 4.1., "Терапевтични показания").
- Възможността за забременяване трябва да се оцени при всички пациентки.
- 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 един високо ефективен метод на контрацепция (т.е. форма, независеща от потребителя) или две допълващи се, зависещи от потребителя форми на контрацепция.
- Отделните обстоятелства трябва да се оценяват при всеки отделен случай, когато се избира метода на контрацепция, като пациентката участва в обсъждането, за да се гарантира нейното ангажиране и спазване на избраните мерки.
- Тя трябва да спазва всички изисквания за ефективна контрацепция, дори и ако е с аменорея.
- Тя е информирана и разбира потенциалните последици при бременност и необходимостта бързо да се консултира, ако има риск от бременност или ако е възможно да е бременна.
- Тя разбира необходимостта и приема да прави редовно тест за бременност преди, в идеалния случай всеки месец по време на лечението и 1 месец след спиране на лечението.
- Тя е потвърдила, 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 предписващият лекар не прецени, че има убедителни доводи, които показват, че няма риск от забременяване.

Предписващият лекар трябва да е сигурен, че:

- пациентката спазва условията за предпазване от бременност, изброени по-горе, включително потвърждението за адекватното ниво на разбиране от нейна страна;
- пациентката е приела споменатите по-горе условия;
- пациентката разбира, че трябва непрекъснато и правилно да използва един високо ефективен метод на контрацепция.



ефективен метод на контрацепция (т.е. форма, независеща от потребителя) или две допълващи се, зависещи от потребителя форми на контрацепция в продължение на поне 1 месец преди началото на лечението и да продължава прилагането на ефективна контрацепция през целия период на лечението и поне 1 месец след спиране на лечението;

- отрицателни резултати от тест за бременност са получени преди, по време на лечението и 1 месец след края на лечението. Датите и резултатите от тестовете за бременност трябва да се документират.

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

Ако настъпи бременност след спиране на лечението, остава риск от тежка и сериозна малформация на фетуса. Този риск персистира до пълното елиминиране на продукта, което е в рамките на един месец след края на лечението.

Контрацепция

На пациентките трябва да се предостави изчерпателна информация относно предпазването от бременност и те трябва да се насочат за съвет по въпросите на контрацепцията, ако не използват ефективна контрацепция. Ако предписващият лекар няма възможност да предостави такава информация, пациентката трябва да се насочи за консултация към съответния медицински специалист.

Минималното изискване е пациентките с детероден потенциал да използват поне един високо ефективен метод на контрацепция (т.е. форма, независеща от потребителя) или две допълващи се, зависещи от потребителя форми на контрацепция. Контрацепцията трябва да продължи най-малко 1 месец преди започване на лечение, през цялото лечение и да продължи най-малко 1 месец след спиране на лечението с изотретиноин, дори при пациентки с аменорея.

Отделните обстоятелства трябва да се оценяват при всеки отделен случай, когато се избира метода на контрацепция, като пациентката участва в обсъждането, за да се гарантира нейното ангажиране и спазване на избраните мерки.

Тест за бременност

Препоръчва се извършването на тестове за бременност под медицинско наблюдение, с минимална чувствителност 25 mIU/ml, според местната практика, както следва.

Преди започване на лечението

Поне един месец след като пациентката е започнала да използва контрацепция и малко (за предпочитане няколко дни) преди първото предписване пациентката трябва да направи тест за бременност под медицинско наблюдение. Този тест трябва да докаже, че пациентката не е бременна, когато започва лечение с изотретиноин.

Контролни прегледи

Контролни прегледи трябва да се извършват на редовни интервали, в идеалния случай всяка седмица. Необходимостта от повторни тестове за бременност под медицинско наблюдение всеки месец трябва да се определи в съответствие с местната практика, включително и клинично вземане предвид сексуалната активност на пациентката, скорошната менструална анамнеза (формата



менструация, пропуснати цикли или аменорея) и метода на контрацепция. Когато е показано, контролните тестове за бременност трябва да се извършват в деня на посещението за предписване или в рамките на 3-те дни преди посещението при предписващия лекар.

Край на лечението

1 месец след спиране на лечението жените трябва да направят последен тест за бременност.

Ограничения при предписване и отпускане на лекарството

Периодът на предписване на Роакутан при жени с детероден потенциал в идеалния случай трябва да се ограничи до 30 дни, за да се подпомогне редовно проследяване, включително тестване за бременност и наблюдение. В идеалния случай, тестът за бременност, издаването на рецептата и отпускането на Роакутан трябва да се случат в един и същи ден. Отпускането на изотретиноин трябва да стане максимум 7 дни след предписването му.

Това ежесечно проследяване ще даде сигурност, че се провеждат редовни тестове за бременност и наблюдение, и че пациентката не е бременна преди да получи следващия цикъл на лечение.

Пациенти мъже

Наличните данни предполагат, че степента на експозиция на жената чрез спермата на пациенти, които приемат Роакутан, не е достатъчно висока, за да има връзка с тератогенните ефекти на Роакутан.

На пациентите мъже трябва да се напомни, че те не трябва да дават лекарството си на други лица, особено на жени.

Допълнителни предпазни мерки

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

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

Обучителен материал

За да помогне на предписващите лекари, фармацевтите и пациентите за избягване на фетална експозиция на изотретиноин, притежателят на разрешението за употреба ще осигури обучителен материал за засилване на предупрежденията относно тератогенността на изотретиноин, предоставящ съвети относно контрацепцията преди започване на лечението и указанията относно необходимостта от провеждане на тест 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 разстройства

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



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

Информираността на семейството или приятелите може да бъде от полза за откриване на влошаване на психичното здраве.

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

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

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

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

Трябва да се избягва едновременната употреба на изотретиноин с локални кератолитици или ексфолиращи средства за лечение на акне, тъй като локалното дразнене може да се усили (вж. точка 4.5).

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

Случаи на еритема мултиформе (EM), синдром на Stevens-Johnson (SJS), токсична епидермална некролиза (TEN) и остра генерализирана екзантематозна пустулоза (AGEP), които могат да бъдат животозастрашаващи или с летален изход, са съобщавани във връзка с лечение с Роакутан (вж. точка 4.8).

Пациентите трябва да бъдат уведомени за признаците и симптомите на тежките кожни нежелани реакции и трябва незабавно да потърсят медицинска помощ от своя лекар, когато наблюдават някакви индикативни признаци или симптоми.

Ако се появят признаци и симптоми, свойствени за тези реакции, Роакутан трябва незабавно да се преустанови и да се обмисли алтернативно лечение (според случая).

Ако пациентът е развивал тежка кожна нежелана реакция, като SJS, TEN или AGEP, или развие такава при употребата на Роакутан, лечението с Роакутан при този пациент никога не трябва да се възобновява.

Алергични реакции

Рядко се съобщава за анафилактични реакции, в някои случаи след предшествващо локално приложение на ретиноиди. Нечесто се съобщава за алергични кожни реакции, като съобщенията за сериозни случаи на алергичен васкулит, често с пурпура на крайниците (кръвоизливи под кожата).



червени петна) и екстракутанно засягане. Тежките алергични реакции налагат прекъсване на лечението и внимателно проследяване.

Нарушения на очите

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

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

Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан

Има съобщения за миалгия, артралгия и повишени стойности на серумната креатин фосфокиназа при пациенти, получаващи изотретиноин, особено при голямо физическо натоварване (вж. точка 4.8). В някои случаи това може да прогресира до потенциално животозастрашаваща рабдомиолиза.

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

Сакроилеит се съобщава при пациенти, с експозиция на изотретиноин. За да се отграничи сакроилеитът от другите причини за болка в гърба, при пациентите с клинични признаци на сакроилеит, може да се наложат допълнителни оценки, включително образна диагностика като ЯМР. В случаи, съобщени в постмаркетингови условия, сакроилеитът се подобрява след преустановяване на Роакутан и подходящо лечение.

Доброкачествена интракраниална хипертония

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

Хепатобилиарни нарушения

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



Нарушения на бъбречната функция

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

Липиден метаболизъм

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

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

Стомашно-чревни нарушения

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

Високорискови пациенти

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

Помощни вещества

Този лекарствен продукт съдържа 3,20 mg – 4,86 mg сорбитол (E420) във всяка капсула от 20 mg.

Трябва да се има предвид адитивният ефект на съпътстващо прилагани продукти, съдържащи сорбитол (или фруктоза), както и хранителният прием на сорбитол (или фруктоза).

Съдържанието на сорбитол в лекарствени продукти за перорално приложение може да повлияе бионаличността на други перорални лекарствени продукти, които се прилагат съпътстващо.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

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

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

Трябва да се избягва едновременната употреба на изотретиноин с локални кератолитични или ексфолиращи средства за лечение на акне, тъй като може да се усилат локалните дразнене (вж. точка 4.4).



4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Бременността е абсолютно противопоказание за лечение с изотретиноин (вж. точки 4.3 и 4.4). Жените с детероден потенциал трябва да спазват условията на Програмата за Предпазване от Бременност и да използват ефективна контрацепция един месец преди началото на лечението, по време на лечението и до един месец след лечението. Ако възникне бременност по време на лечение с Роакутан или в рамките на един месец след края на лечението, съществува голям риск от много тежки и сериозни малформации на фетуса.

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

При установяване 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 реакции при експонирано чрез майчината кърма дете, Роакутан е противопоказан в периода на кърмене (вж. точка 4.3).

Фертилитет

Изотретиноин в терапевтични дози не повлиява броя, подвижността и морфологията на сперматозоидите и не излага на риск образуването и развитието на ембриона от страна на мъжете, които приемат изотретиноин.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Роакутан би могъл потенциално да повлияе способността за шофиране и работа с машини.

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

Много рядко е съобщавано за сънливост, замаяност и зрителни нарушения. Пациентите трябва да бъдат предупреждавани, че ако изпитат някои от тези ефекти, не трябва да шофират, да работят с машини или да участват в други дейности, където посочените симптоми могат да поставят пациента или околните в риск.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност



Някои от нежеланите реакции, свързани с употребата на изотретиноин, са доза-зависими. Нежеланите реакции обикновено са обратими след корекция на дозата или прекратяване на лечението, обаче някои може да персистират и след като лечението е приключило. Следните симптоми са най-често съобщаваните нежелани реакции при лечение с изотретиноин: сухота на кожата, сухота на лигавиците, напр. на устните (хейлит), сухота на назалната лигавица (епистаксис) и сухота на очите (конюнктивит).

Табличен списък на нежеланите реакции

Честотата на нежеланите реакции, изчислена от сборните данни от клиничните изпитвания, включващи 824 пациенти, и от постмаркетинговите данни, е представена в таблицата по-долу. Нежеланите реакции са изброени по-долу по системо-органен клас (СОК) по MedDRA и по категорията за честота. Категориите за честота се определят като: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$), много редки ($< 1/10\,000$) и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). Във всяка група по честота и СОК нежеланите реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Таблица 1 Табличен списък на нежеланите реакции при пациенти, лекувани с изотретиноин

Системо-органни класове	Много чести	Чести	Редки	Много редки	С неизвестна честота*
Инфекции				Грам-положителни (кожно-лигавични) бактериални инфекции	
Нарушения на кръвта и лимфната система	Тромбоцитопения, анемия, тромбоцитоза, ускорено утаяване на червените кръвни клетки	Неутропения		Лимфаденопатия	
Нарушения на имунната система			Анафилактични реакции, свръхчувствителност, алергична кожна реакция		
Нарушения на метаболизма и храненето				Захарен диабет, хиперурикемия	
Психични нарушения			Депресия, влошаване на депресия, склонност към агресия, тревожност, промени в настроението.	Самоубийство, опит за самоубийство, суицидна идеация, психотично разстройство, патологично поведение	
Нарушения на нервната система		Главоболие		Доброкачествена интракраниална хипертония, гърчове, сънливост, замаяване	



Системо- органи класове	Много чести	Чести	Редки	Много редки	С неизвестна честота*
Нарушения на очите	Блефарит, конюнктивит, сухота в очите, дразнене в окото			Оток на папилата (като признак на доброкачествена интракраниална хипертония), катаракта, цветна слепота (нарушения на цветното зрение), непоносимост към контактни лещи, петна по роговицата, намалено нощно зрение, кератит, фотофобия, зрителни нарушения, размазано зрение.	
Нарушения на ухото и лабиринта				Увреден слух	
Съдови нарушения				Васкулит (напр. грануломатоза на Wegener, алергичен васкулит)	
Респираторни, гърдни и медиастинални нарушения		Назофарингит, епистаксис, сухота в носа		Бронхоспазм (особено при пациенти с астма), дрезгав глас	
Стомашно- чревни нарушения				Възпалително заболяване на червата, колит, илеит, панкреатит, стомашно-чревен кръвоизлив, хеморагична диария, гадене, сухота в гърлото (вж. точка 4.4)	Анална фисура
Хепатобилиарн и нарушения	Повишени трансаминази (вж. точка 4.4)			Хепатит	



Системо-органични класове	Много чести	Чести	Редки	Много редки	С неизвестна честота*
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Сърбеж, еритематозен обрив, дерматит, хейлит, сухота на кожата, локализирана ексфолиация, ранимост на кожата (риск от травма при триене)		Алопеция	Фулминантно акне, влошаване на акнето (активизиране на акне), еритема (на лицето), екзантем, нарушение на косата, хирзутизъм, дистрофия на ноктите, паронихия, реакция на фоточувствителност, пиогенна гранулома, хиперпигментация на кожата, засилено изпотяване	Еритема мултиформе, синдром на Стивънс-Джонсън, токсична епидермална некролиза, остра генерализирана екзантематозна пустулоза (AGEP)
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Артралгия, миялгия, болка в гърба (особено при пациенти деца и юноши)			Артрит, калциноза (калцификация на лигаментите и сухожилията), преждевременно затваряне на епифизите, екзостоза, (хиперостоза), намалена костна плътност, тендинит	Рабдомиолиза, сакроилеит
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища				Гломерулонефрит	Уретрит
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата					Сексуална дисфункция, включително еректилна дисфункция и намалено либидо, гинекомастия, вулвовагинална сухота
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение				Грануляционна тъкан (повишено образуване), общо неразположение	
Изследвания	Повишени триглицериди в кръвта, намалени липопротеини с висока плътност	Повишен холестерол в кръвта, повишена глюкоза в кръвта, хематурия, протеинурия		Повишена креатин фосфокиназа в кръвта	

*от наличните данни не може да бъде направена оценка.



Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез:

Изпълнителна агенция по лекарствата
ул. „Дамян Груев” № 8
1303 София
тел.: +35 928903417
уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

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

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Ретиноиди за лечение на акне, АТС код: D10B A01

Механизъм на действие

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

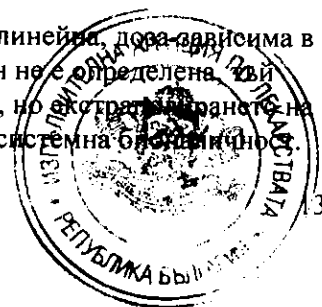
Клинична ефикасност и безопасност

Прекомерното корнифициране 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 acnes*, така че намалената продукция на себум инхибира бактериалното колонизиране на каналчето.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Абсорбцията на изотретиноин от стомашно-чревния тракт варира и е линейна, дозозависима в терапевтичните граници. Абсолютната бионаличност на изотретиноин не е определена, тъй като в хуманната медицина съединението не се прилага интравенозно, но експерименталните данни от проучвания върху кучета показва доста ниска и варираща системна бионаличност.



Когато изотретиноин се приема с храна, бионаличността се удвоява в сравнение с приема на гладно.

Разпределение

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

Биотрансформация

След перорално приложение на изотретиноин са установени три главни метаболита в плазмата: 4-охо-isotretinoin, третиноин (all-trans-ретиноева киселина) и 4-охо-tretinoin. Тези метаболити са показали биологична активност в няколко *in vitro* теста. 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 стационарно състояние, които са 2,5 пъти по-високи от тези на изходното съединение.

Тъй като изотретиноин и третиноин (all-trans-ретиноева киселина) се биотрансформират обратимо (взаимно се превръщат), биотрансформацията на третиноин е свързана с тази на изотретиноин. Изчислено е, че 20-30 % от дозата на изотретиноин се биотрансформира чрез изомеризация.

Ентеро-хепаталната циркулация може да играе значителна роля за фармакокинетиката на изотретиноин при човека. Проучванията на биотрансформацията *in vitro* са показали, че няколко CYP ензима участват в биотрансформирането на изотретиноин до 4-охо-isotretinoin и третиноин. 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 елиминационен полуживот на непромененото лекарство при пациенти с акне е имало средна стойност от 19 часа. Терминалното време на полуживот на 4-охо-isotretinoin е по-дълго, със средна стойност от 29 часа.

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

Чернодробно увреждане

Тъй като изотретиноин е противопоказан при пациенти с чернодробно увреждане, информацията относно кинетиката на изотретиноин при тази популация пациенти е ограничена.

Бъбречно увреждане

Бъбречната недостатъчност не намалява значимо плазмения клирънс на изотретиноин или 4-охо-isotretinoin.



5.3 Предклинични данни за безопасност

Остра токсичност

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

Хронична токсичност

Продължителни проучвания при плъхове за период от над 2 години (доза на изотретиноин 2, 8 и 32 mg/kg/дневно) са показали частично опадане на космите и повишени триглицериди в плазмата в групите с по-високите дози. Спектърът на нежелани реакции 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 реакции на синдром на хипервитаминоза А са били спонтанно обратими след преустановяване на изотретиноин. Дори експерименталните животни в лошо общо състояние са се възстановили в голяма степен след 1 - 2 седмици.

Тератогенност

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

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

Мутагенност

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

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Капсулно съдържимо:

Пчелен восък, жълт;
Соево масло, рафинирано;
Соево масло, хидрогенирано;
Соево масло, частично хидрогенирано.

Капсула:

Желатин;
Глицерол 85 %;
Карион 83, съдържащ сорбитол (E420), манитол, хидрогенирани нишестени хидролизати;
Титанов диоксид (E171);
Червен железен оксид (E172).

Мастило за сух печат:

Шеллак модифициран;
Черен железен оксид (E172);
Пропиленгликол.



6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

3 години.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 25°C.

Да се съхранява в оригиналната опаковка и съхранявайте блистера в картонената кутия, за да се предпази от влага и светлина.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Опаковки с блистери от двупластово фолио (PVC/PVDC) – алуминий, които съдържат 30 или 100 броя меки капсули.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Върнете неизползваните капсули Роакутан на фармацевта.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

CNEPLAPHARM Registration GmbH, Weiler Straße 5e, 79540 Lörrach, Германия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Разрешение за употреба № II-3761

Регистрационен № 20030084

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

Дата на първо разрешаване: 23.03.1994 г.

Дата на последно подновяване: 12.12.2008 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

03/2026

