

PIELIKUMS I
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Roaccutane 10 mg mīkstās kapsulas

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Mīkstajā kapsulā ir 10 mg izotretinoīna (*Isotretinoinum*)

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt apakšpunktā 6.1.

3. ZĀĻU FORMA

Mīkstās kapsulas

Roaccutane 10 mg: ovālas, necaurspīdīgas, gaiši sarkani violetas un baltas kapsulas ar melnas tintes apdruku ROA 10.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1 Terapeitiskās indikācijas

Smagas aknes formas (piemēram, mezglveida jeb *acne conglobata* vai akne, kad pastāv nezūdošu rētu risks), kas nepakļaujas atbilstošiem standarta terapijas kursiem ar sistēmiskajiem antibakteriālajiem līdzekļiem un vietējai ārstēšanai.

4.2 Devas un lietošanas veids

Izotretinoīnu drīkst ordinēt tikai smagas aknes ārstēšanā ar sistēmiskajiem retinoīdiem pieredzējis ārsts, kas pilnībā izprot izotretinoīna terapijas risku un uzraudzības prasības, vai arī šāda ārsta uzraudzībā.

Kapsulas jālieto ēšanas laikā vienu vai divas reizes dienā.

Pieaugušajiem, tostarp pusaudžiem un gados vecākiem pacientiem

Izotretinoīna terapija jāsāk ar 0,5 mg/kg dienas devu. Terapeitiskā atbildreakcija pret izotretinoīnu un dažas blakusparādības ir atkarīgas no devas un pacientiem var individuāli atšķirties. Tāpēc ārstēšanas laikā deva ir individuāli jāpielāgo. Vairumam pacientu deva ir no 0,5 līdz 1,0 mg/kg dienā.

Ilgstoša remisija un recidīvu biežums ir ciešāk saistīta ar kopējo lietoto devu nekā ar ārstēšanas ilgumu vai dienas devu. Ir pierādīts, ka, kumulatīvajai ārstēšanas devai pārsniedzot 120 – 150 mg/kg, nav gaidāms nozīmīgs papildus ieguvums. Ārstēšanas ilgums ir atkarīgs no individuālās dienas devas. Parasti remisijas sasniegšanai pietiek ar 16 – 24 nedēļu ārstēšanas kursu.

Vairumam pacientu pilnīgu aknes izzušanu var sasniegt ar vienu ārstēšanas kursu. Ja ir acīm redzams recidīvs, var apsvērt vēl viena izotretinoīna terapijas kursa nepieciešamību, izmantojot to pašu dienas devu un kumulatīvo ārstēšanas devu. Līdz 8 nedēļām pēc ārstēšanas pārtraukšanas var vērot turpmāku aknes mazināšanos, tāpēc par turpmākā ārstēšanas kursa nepieciešamību drīkst spriest tikai pēc šī perioda beigām.

Pacienti ar smagu nieru mazspēju

Pacientiem ar smagu nieru mazspēju ārstēšana jāsāk ar mazāko devu (t. i., 10 mg dienā). Tad deva jāpalielina līdz 1 mg/kg dienā vai līdz pacients saņem maksimāli panesamo devu (skatīt apakšpunktu 4.4).

Bērni

Izotretinoīns nav indicēts pirmspubertātes aknes ārstēšanai un nav ieteicams par 12 gadiem jaunākiem pacientiem.

Pacienti, kuriem ir nepanesamība

Pacientiem, kuriem ir smaga ieteiktās devas nepanesamība, ārstēšanu var turpināt ar mazāko devu, kā sekas ir ilgstošāka terapija un lielāks recidīva risks. Lai šiem pacientiem sasniegtu maksimālo iespējamo iedarbību, jāturpina lietot lielākā panesamā deva.

4.3 Kontrindikācijas

Izotretinoīns ir kontrindicēts grūtniecēm un sievietēm bērna zīdīšanas periodā (skatīt apakšpunktu 4.6).

Izotretinoīns ir kontrindicēts reproduktīvā vecuma sievietēm, ja vien netiek ievēroti visi Grūtniecības profilakses programmas nosacījumi (skatīt apakšpunktu 4.4).

Izotretinoīns ir kontrindicēts arī pacientiem, kuriem ir paaugstināta jutība pret izotretinoīnu vai kādu no palīvielām. Roaccutane sastāvā ir arahisa eļļa (zemesriekstu eļļa), sojas eļļa, daļēji hidrogenēta sojas eļļa un hidrogenēta sojas eļļa. Tāpēc Roaccutane ir kontrindicēts pacientiem, kuriem ir alerģija pret zemesriekstiem vai soju.

Izotretinoīns ir kontrindicēts arī pacientiem ar:

- aknu mazspēju,
- pārmērīgi augstu lipīdu līmeni asinīs,
- A hipervitaminozi,
- kas vienlaikus ārstējas ar tetraciklīniem (skatīt apakšpunktu 4.5)

4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Grūtniecības profilakses programma

Šīs zāles ir TERATOĢĒNISKAS

Izotretinoīns ir kontrindicēts reproduktīvā vecuma sievietēm, ja vien netiek ievēroti visi tālāk minētie Grūtniecības profilakses programmas nosacījumi:

- sievietei ir smaga akne (piemēram, mezglveida jeb *acne conglobata* vai akne, kad pastāv nezūdošu rētu risks), kas nepakļaujas atbilstošam standarta terapijas kursam ar sistēmiskajiem antibakteriālajiem līdzekļiem un vietējai terapijai (skatīt apakšpunktu 4.1),
- sieviete saprot teratogēnisko risku,
- sieviete saprot rūpīgas ikmēneša novērošanas nepieciešamību,
- sieviete saprot un atzīst efektīvu pretapaugļošanās līdzekļu lietošanas nepieciešamību (bez pārtraukuma 1 mēnesi pirms ārstēšanas sākšanas, visu ārstēšanas laiku un 1 mēnesi pēc ārstēšanas beigām). Jāizmanto vismaz viens, bet vēlams divi papildinoši pretapaugļošanās līdzekļi, tostarp barjermetode,
- pat ja sievietei ir amenoreja, viņai ir jāievēro visi ieteikumi par efektīvu pretapaugļošanās līdzekļu lietošanu,
- sieviete spēj ievērot efektīvu pretapaugļošanās līdzekļu lietošanas noteikumus,
- viņa ir informēta un saprot iespējamās grūtniecības sekas un nepieciešamību bez vilcināšanās konsultēties, ja pastāv grūtniecības risks,
- viņa saprot nepieciešamību un piekrīt veikt grūtniecības testu pirms ārstēšanas, tās laikā un 5 nedēļas pēc ārstēšanas beigām,
- viņa ir apliecinājusi, ka saprot bīstamību un nepieciešamās piesardzības ievērošanu, kas saistīta ar izotretinoīna lietošanu.

Šie nosacījumi attiecas arī uz sievietēm, kuras pašreiz nav seksuāli aktīvas, ja vien ārsts neuzskata, ka ir pamatots iemesls, lai apliecinātu, ka grūtniecības riska nav.

Ārstam jānodrošina, ka:

- paciete ievēro iepriekš minētos nosacījumus grūtniecības profilaksei, tostarp jāapliecina, ka viņai ir pietiekams izpratnes līmenis,
- paciete ir piekritusi iepriekš minētajiem nosacījumiem,
- paciete vismaz 1 mēnesi pirms ārstēšanas sākuma ir izmantojusi vismaz vienu, bet vēlams divus efektīvus pretapaugļošanās līdzekļus, tostarp barjermetodi, un turpina efektīvu pretapaugļošanās līdzekļu lietošanu visu ārstēšanas laiku un vēl vismaz 1 mēnesi pēc ārstēšanas pabeigšanas,
- pirms ārstēšanas, tās laikā un 5 nedēļas pēc ārstēšanas beigām iegūts negatīvs grūtniecības testa rezultāts. Jāpieraksta grūtniecības testu veikšanas datumi un rezultāti.

Kontracepcija

Sieviešu kārtas pacientēm jāsniedz visaptveroša informācija par izvairīšanos no grūtniecības, un, ja viņas neizmanto efektīvus pretapaugļošanās līdzekļus, jānosūta pie speciālista pēc padoma.

Minimālā prasība sievietēm kārtas pacientēm, kurām pastāv grūtniecības iespējamība, ir lietot vismaz vienu efektīvu pretapaugļošanās līdzekli. Pacientei būtu vēlams lietot divus papildinošus kontracepcijas veidus, tostarp barjermetodi. Pretapaugļošanās līdzekļu lietošana jāturpina vismaz 1 mēnesi pēc ārstēšanas pārtraukšanas ar izotretinoīnu, pat ja pacientei ir amenoreja.

Grūtniecības testi

Atbilstoši vietējai praksei, pirmajās 3 menstruālā cikla dienās pēc tālāk norādītās shēmas ieteicams veikt medicīniski pārraudzītu grūtniecības testu, kura minimālā jutība ir 25 mSV/ml.

Pirms ārstēšanas sākšanas

Lai izslēgtu grūtniecības varbūtību pirms pretapaugļošanās līdzekļa lietošanas sākšanas, ieteicams veikt sākotnējo medicīniski pārraudzīto grūtniecības testu un pierakstīt tā veikšanas datumu un rezultātu. Pacientēm, kurām nav regulāru mēnešreizi, šī grūtniecības testa veikšanas laiks jāaskaņo ar pacientes seksuālo aktivitāti un jāveic aptuveni 3 nedēļas pēc tam, kad pacientei bijis neaizsargāts dzimumakts. Ārstam ir jāizskaidro pacientei pretapaugļošanās līdzekļu lietošanas nepieciešamība.

Medicīniski pārraudzīts grūtniecības tests jāveic arī konsultācijas laikā, kad tiek parakstīts izotretinoīns, vai arī 3 dienās pirms ārsta apmeklējuma, vai arī tā veikšana ir jāatliek līdz brīdim, kad paciete jau vismaz 1 mēnesi lietojusi efektīvu pretapaugļošanās līdzekli. Šim testam ir jāapliecina, ka pacientei nav grūtniecības, kad viņa sāk ārstēšanu ar izotretinoīnu.

Novērošanas vizītes

Novērošanas vizītes jāieplāno ar 28 dienu starplaikiem. Nepieciešamība pēc atkārtotiem medicīniski pārraudzītiem grūtniecības testiem katru mēnesi jānosaka atbilstoši vietējai praksei, tostarp ņemot vērā apsvērumus par pacientes seksuālo aktivitāti un pēdējā laika menstruālo anamnēzi (novirzes mēnešreizēs, nenotikušas mēnešreizes vai amenoreja). Indikāciju gadījumā zāļu ordinēšanas vizītes dienā vai 3 dienās pirms ārsta apmeklējuma jāveic novērojuma grūtniecības tests.

Ārstēšanas beigas

Piecas nedēļas pēc ārstēšanas pārtraukšanas sievietei jāveic nobeiguma grūtniecības tests, lai izslēgtu grūtniecību.

Zāļu ordinēšanas un izsniegšanas ierobežojumi

Recepte izotretinoīnam sievietei reproduktīvā vecumā nedrīkst pārsniegt zāļu daudzumu, kas nepieciešams 30 dienu ārstēšanas kursam, un ārstēšanas turpināšanai ir vajadzīga jauna recepte. Ideālā gadījumā grūtniecības testam, receptes izrakstīšanai un izotretinoīna izsniegšanai jānotiek vienā un tai pašā dienā. Izotretinoīnu drīkst izsniegt ne vēlāk kā 7 dienas pēc receptes izrakstīšanas.

Vīriešu kārtas pacienti

Pieejamie dati liecina, ka zāļu līmenis mātes organismā, ko rada pacienta, kas saņem izotretinoīnu, sēkla, nav pietiekams, lai būtu saistīts ar teratogēnisku izotretinoīna iedarbību.

Vīriešu kārtas pacientiem jāatgādina, ka viņi nedrīkst nevienam dot savas zāles, īpaši sievietēm.

Papildus piesardzības pasākumi

Pacientiem jānorāda nekad nedot šīs zāles citiem un ārstēšanas beigās neizlietotās kapsulas atgriezt farmaceutam.

Ārstēšanas laikā un 1 mēnesi pēc izotretinoīna lietošanas beigām pacienti nedrīkst būt par asins donoriem, jo pastāv risks auglim, ja asinis tiek pārlietas grūtniecei.

Izglītojošie materiāli

Lai palīdzētu ārstiem, farmaceitiem un pacientiem izvairīties no augļa pakļaušanas izotretinoīna iedarbībai, reģistrācijas apliecības īpašnieks piegādās izglītojošus materiālus, kas atkārtoti brīdina par izotretinoīna teratogenitāti un sniegs padomus par pretapaugļošanās līdzekļu lietošanu pirms ārstēšanas, kā arī norādījumus par grūtniecības testu veikšanas nepieciešamību.

Ārstam ir jāsniedz pacientam paredzētā informācija par teratogenitātes risku un stingriem grūtniecības nepieļaušanas pasākumiem, kā tas norādīts Grūtniecības profilakses programmā, gan vīriešu, gan sieviešu kārtas pacientiem.

Psihiskie traucējumi

Ar izotretinoīnu ārstētiem pacientiem ziņots par depresiju, depresijas pastiprināšanos, trauksmi, agresīvām nosliecēm, garastāvokļa svārstībām, psihotiskiem simptomiem un ļoti retos gadījumos par pašnāvības domām, pašnāvības mēģinājumiem un pašnāvību (skatīt apakšpunktu 4.8). Īpaša aprūpe nepieciešama pacientiem ar depresiju anamnēzē, un visi pacienti jānovēro, vai viņiem neparādās depresijas pazīmes, kā arī nepieciešamības gadījumā jānosūta pie speciālista. Tomēr ar izotretinoīna lietošanas pārtraukšanu var nepietikt, lai mazinātu simptomus, tāpēc var būt nepieciešama papildus psihiatriska vai psiholoģiska novērtēšana.

Ādas un zemādas audu bojājumi

Sākumperiodā reizēm vērojams akūts aknes paasinājums, taču ārstēšanas gaitā tas norimst, parasti 7 – 10 dienās, un devas pielāgošana parasti nav nepieciešama.

Jāizvairās no uzturēšanās spožā saules gaismā vai UV staros. Kad nepieciešams, jāizmanto pret sauli aizsargājoši izstrādājumi ar lielu aizsardzības faktoru – vismaz SPF 15.

Pacientiem, kuri lieto izotretinoīnu, 5 – 6 mēnešus pēc ārstēšanas pabeigšanas jāizvairās no agresīvas ķīmiskas dermabrāzijas un ādas lāzerterapijas, jo pastāv hipertrofisku rētu veidošanās risks netipiskās vietās, retāk – pēciekaisuma hiper- vai hipopigmentācija apstrādātajos apvidos. Pacientiem, kuri lieto izotretinoīnu, vismaz 6 mēnešus pēc ārstēšanas pabeigšanas jāizvairās no depilācijas ar vasku, jo pastāv epidermas striju veidošanās risks.

Jāizvairās no izotretinoīna lietošanas vienlaikus ar vietēji lietojamajiem keratolītiskajiem vai eksfoliatīvajiem pretpiņņu līdzekļiem, jo var pastiprināties vietējais kairinājums (skatīt apakšpunktu 4.5).

Pacientiem jāiesaka izmantot ādu mitrinošu ziedi vai krēmu un lūpu balzāmu jau no ārstēšanas sākuma, jo izotretinoīns izraisa ādas un lūpu sausumu.

Acu slimības

Acu sausums, radzenes apduļķošanās, pavājināta redze tumsā un keratīts parasti izzūd pēc terapijas pārtraukšanas. Acu sausumu var mazināt, lietojot acu ziedi ar slīdvielām vai mākslīgās asaras. Iespējama kontaktlēcu nepanesamības rašanās, un pacientam ārstēšanas laikā var būt jāvalkā brilles.

Ziņots par pavājinātu redzi tumsā, un dažiem pacientiem šis traucējums radies pēkšņi (skatīt apakšpunktu 4.7). Pacienti, kuriem rodas redzes traucējumi, jānosūta pie acu ārsta uz konsultāciju. Var būt jāpārtrauc izotretinoīna lietošana.

Skeleta-muskuļu un saistaudu bojājumi

Pacientiem, kuri lieto izotretinoīnu, ziņots par mialģiju, artralģiju un paaugstinātiem seruma kreatīnfosfokināzes raksturlielumiem, īpaši tiem, kuriem ir liela fiziska aktivitāte (skatīt apakšpunktu 4.8).

Pēc vairāku gadu ļoti lielu devu lietošanas keratinizācijas traucējumu ārstēšanai radušās kaulu pārmaiņas, tostarp priekšlaicīga epifīžu slēgšanās, hiperostoze un cīpslu un saišu kalcifikācija. Devas līmenis, ārstēšanas ilgums un kopējā kumulatīvā deva šiem pacientiem parasti stipri pārsniedz aknes ārstēšanai ieteikto.

Labdabīga intrakraniāla hipertensija

Ziņots par labdabīgas intrakraniālas hipertensijas gadījumiem, dažos no kuriem vienlaikus lietoti arī tetraciklīni (skatīt apakšpunktu 4.3 un apakšpunktu 4.5). Labdabīgas intrakraniālas hipertensijas pazīmes un simptomi ir galvassāpes, slikta dūša un vemšana, redzes traucējumi un papillas tūska. Pacientiem, kuriem rodas labdabīga intrakraniāla hipertensija, nekavējoties jāpārtrauc izotretinoīna lietošana.

Aknu un/vai žultsceļu traucējumi

Pirms ārstēšanas, 1 mēnesi pēc ārstēšanas sākšanas un pēc tam ar 3 mēnešu starplaikiem, ja vien klīniski nav indicētas biežākas pārbaudes, jāpārbauda aknu enzīmi. Ziņots par pārejošu un atgriezenisku aknu transamināžu līmeņa paaugstināšanos. Daudzos gadījumos šīs pārmaiņas bijušas normālo raksturlielumu robežās, un ārstēšanas gaitā raksturlielumi sasnieguši sākotnējo līmeni. Tomēr nepārejošas klīniski nozīmīgas transamināžu līmeņa paaugstināšanās gadījumā jāapsver devas samazināšanas vai ārstēšanas pārtraukšanas nepieciešamība.

Nieru mazspēja

Nieru darbības traucējumi un nieru mazspēja neietekmē izotretinoīna farmakokinētiku. Tāpēc izotretinoīnu var lietot pacienti ar nieru mazspēju. Tomēr pacientiem terapiju ieteicams sākt ar mazu devu un to palielināt līdz maksimāli panesamajai devai (skatīt apakšpunktu 4.2).

Lipīdu metabolisms

Seruma lipīdu līmenis (tukšā dūšā) jāpārbauda pirms ārstēšanas, 1 mēnesi pēc ārstēšanas sākšanas un pēc tam ar 3 mēnešu starplaikiem, ja vien klīniski nav indicētas biežākas pārbaudes. Paaugstinātie seruma lipīdu raksturlielumi parasti normalizējas, ja deva tiek samazināta vai ārstēšana pārtraukta, un var normalizēties arī mainot diētu.

Izotretinoīna lietošana bijusi saistīta ar triglicerīdu līmeņa paaugstināšanos plazmā. Ja hipertrigliceridēmiju nevar kontrolēt pieņemamā līmenī vai rodas pankreatīta simptomi, izotretinoīna lietošana ir jāpārtrauc (skatīt apakšpunktu 4.8). Par 800 mg/dl jeb 9 mmol/l augstāks līmenis reizēm ir saistīts ar akūtu pankreatītu, kas var būt letāls.

Kuņģa-zarnu trakta traucējumi

Izotretinoīna lietošana dažiem pacientiem bez zarnu darbības traucējumiem anamēzē bijusi saistīta ar zarnu iekaisuma slimību (tostarp ar reģionālu ileītu). Pacientiem, kuriem rodas smaga (hemorāģiska) caureja, nekavējoties jāpārtrauc izotretinoīna lietošana.

Alerģiskas reakcijas

Retos gadījumos ziņots par anafilaktiskām reakcijām, reizēm pēc iepriekšējas lokālas retinoīdu lietošanas. Retumis tiek ziņots ar alerģiskām ādas reakcijām. Ziņots par smagu alerģisku vaskulītu, bieži ar purpuru (zilumi un sarkani plankumi) uz ekstremitātēm un ekstrakutāniem bojājumiem. Smagas alerģiskas reakcijas gadījumā terapija ir jāpārtrauc un pacients rūpīgi jānovēro.

Fruktozes nepanesamība

Roaccutane sastāvā ir sorbitols. Pacienti, kuriem ir reti sastopamie pārmantotie fruktozes nepanesamības traucējumi, šīs zāles nedrīkst lietot.

Augsta riska grupas pacienti

Pacientiem ar cukura diabētu, aptaukošanos, alkoholismu vai lipīdu vielmaiņas traucējumiem, kuriem tiek veikta ārstēšana ar izotretinoīnu, var būt nepieciešama biežāka lipīdu līmeņa kontrole serumā un/vai glikozes līmeņa kontrole asinīs. Izotretinoīna terapijas laikā ziņots par paaugstinātu glikozes līmeni asinīs tukšā dūšā un dažiem jauniem cukura diabēta gadījumiem.

4.5 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Pacienti vienlaikus nedrīkst lietot A vitamīnu zāļu veidā, jo pastāv A hipervitaminozes risks.

Vienlaicīgas izotretinoīna un tetraciklīnu lietošanas gadījumā ziņots par labdabīgas intrakraniālas hipertensijas gadījumiem (*pseudotumor cerebri*). Tāpēc ir jāizvairās no vienlaicīgas ārstēšanas ar tetraciklīniem (skatīt apakšpunktu 4.3 un apakšpunktu 4.4).

Jāizvairās no izotretinoīna lietošanas vienlaikus ar vietēji lietojamiem keratolītiskajiem vai eksfoliatīvajiem pretpiņņu līdzekļiem, jo var pastiprināties vietējais kairinājums (skatīt apakšpunktu 4.4).

4.6 Grūtniecība un zīdīšana

Grūtniecības ir absolūta kontrindikācija ārstēšanai ar izotretinoīnu (skatīt apakšpunktu 4.3). Ja par spīti piesardzībai ārstēšanas laikā ar izotretinoīnu vai mēnesī pēc tās pabeigšanas iestājas grūtniecība, pastāv ļoti smagu un nopietnu kropļību risks auglim.

Augļa kropļības, kas saistītas ar izotretinoīna iedarbību, ir centrālās nervu sistēmas traucējumi (hidrocefālija, smadzeņu malformācijas/patoloģijas, mikrocefālija), sejas dismorfija, aukslēju šķeltnes, ārējās auss patoloģijas (ārējās auss trūkums, mazi ārējie auss kanāli vai to nav vispār), acu patoloģijas (mikroftalmija), kardiovaskulāras patoloģijas (konotrunkālas malformācijas, piemēram, Fallo tetrāde, lielo asinsvadu transpozīcija, starpsienu defekti), aizkrūts dziedzeru patoloģijas un epitēlijķermenīšu patoloģijas. Ir arī palielināta spontānā aborta sastopamība.

Ja ar izotretinoīnu ārstētai sievietei ir iestājusies grūtniecība, ārstēšana ir jāpārtrauc un paciente jānosūta pie ārsta, kurš ir specializējies vai pieredzējis teratoloģijā, lai novērtētu un sniegtu ieteikumus.

Zīdīšana

Izotretinoīns ir ļoti lipofīlisks, tāpēc ļoti ticams, ka izotretinoīns pāriet mātes pienā. Iespējamo blakusparādību dēļ bērnam, kas saņem mātes pienu, mātes nedrīkst lietot izotretinoīnu bērna zīdīšanas laikā.

4.7 Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Izotretinoīna terapijas laikā bijuši vairāki pavājinātas redzes gadījumi tumsā, un retos gadījumos tie saglabājušies pēc ārstēšanas (skatīt apakšpunktu 4.4 un apakšpunktu 4.8). Dažiem pacientiem šis traucējums radās pēkšņi, tāpēc pacienti jābrīdina par šo iespējamo problēmu un jāpiekrodina uzmanīties transportlīdzekļa vadīšanas vai mehānismu apkalpošanas laikā.

Ļoti reti ziņots par miegainību, reiboni un redzes traucējumiem. Pacienti jābrīdina, ja rodas šie traucējumi, viņi nedrīkst vadīt transportlīdzekli, apkalpot mehānismus vai piedalīties citās aktivitātēs, kad šie simptomi var apdraudēt pašu pacientu vai citus.

4.8 Nevēlamās blakusparādības

Dažas no blakusparādībām, kas saistītas ar izotretinoīna lietošanu, ir atkarīgas no devas. Pēc devas maiņas vai ārstēšanas pārtraukšanas blakusparādības parasti izzūd, tomēr dažas var saglabāties pēc ārstēšanas pārtraukšanas. Tālāk minētie simptomi ir biežāk ziņotās blakusparādības izotretinoīna lietošanas gadījumā: sausa āda, gļotādu, piemēram, lūpu sausums (heilīts), deguna gļotādas (asiņošana no deguna), rīkles (aizsmakums) un acu (konjunktivīts, pārejoši izgulsnējumi radzenē un kontaktlēcu nepanesamība) sausums.

<i>Infekcijas:</i> Ļoti reti ($\leq 1/10\ 000$)	Grampozitīva (mukokutāna) bakteriāla infekcija
<i>Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi:</i> Ļoti bieži ($\geq 1/10$) Bieži ($\geq 1/100, < 1/10$) Ļoti reti ($\leq 1/10\ 000$)	Anēmija, paātrināta eritrocītu grimšana, trombocitopēnija, trombocitoze Neitropēnija Limfadenopātija
<i>Imūnās sistēmas traucējumi:</i> Reti ($\geq 1/10\ 000, < 1/1000$)	Alerģiska ādas reakcija, anafilaktiskas reakcijas, paaugstināta jutība
<i>Metabolisma un barošanās traucējumi:</i> Ļoti reti ($\leq 1/10\ 000$)	Cukura diabēts, hiperurikēmija
<i>Psihiskie traucējumi:</i> Reti ($\geq 1/10\ 000, < 1/1000$) Ļoti reti ($\leq 1/10\ 000$)	Depresija, depresijas pastiprināšanās, agresīvas noslieces, trauksme, garastāvokļa maiņas Dīvainā izturēšanās, psihotiski traucējumi, pašnāvības domas, pašnāvības mēģinājums, pašnāvība
<i>Nervu sistēmas traucējumi:</i> Bieži ($\geq 1/100, < 1/10$) Ļoti reti ($\leq 1/10\ 000$)	Galvassāpes Labdabīga intrakraniāla hipertensija (<i>pseudotumor cerebri</i>), krampji, miegainība, reibonis
<i>Acu slimības:</i> Ļoti bieži ($\geq 1/10$) Ļoti reti ($\leq 1/10\ 000$)	Blefarīts, konjunktivīts, sausas acis, acu kairinājums Redzes miglošanās, katarakta, krāsu aklums (krāsu redzes deficīts), kontaktlēcu nepanesamība, radzenes apduļķošanās, pavājināta redze tumsā, keratīts, papillas tūska (labdabīgas intrakraniālas hipertensijas pazīme), fotofobija, redzes traucējumi
<i>Ausu un labirinta bojājumi:</i> Ļoti reti ($\leq 1/10\ 000$)	Dzirdes traucējumi
<i>Asinsvadu sistēmas traucējumi:</i> Ļoti reti ($\leq 1/10\ 000$)	Vaskulīts (piemēram, Vegenera granulomatoze, alerģisks vaskulīts)
<i>Respiratorās, krūšu kurvja un videnes slimības:</i> Bieži ($\geq 1/100, < 1/10$) Ļoti reti ($\leq 1/10\ 000$)	Asiņošana no deguna, deguna sausums, nazofaringīts Bronhu spazmas (īpaši astmas slimniekiem), aizsmakums
<i>Kuņģa-zaru trakta traucējumi:</i> Ļoti reti ($\leq 1/10\ 000$)	Kolīts, ileīts, sausa rīkle, kuņģa-zarnu trakta asiņošana, hemorāģiska caureja un zarnu iekaisuma slimība, slikta dūša, pankreatīts (skatīt apakšpunktu 4.4)
<i>Aknu un/vai žultsceļu traucējumi:</i> Ļoti bieži ($\geq 1/10$) Ļoti reti ($\leq 1/10\ 000$)	Paaugstināts transamināžu līmenis (skatīt apakšpunktu 4.4) Hepatīts

<i>Ādas un zemādas audu bojājumi:</i>	
Ļoti bieži ($\geq 1/10$)	Heilīts, dermatīts, sausa āda, lokalizēta ādas lobīšanās, nieze, eritematozi izsitumi, trausla āda (berzes traumas risks)
Reti ($\geq 1/10\ 000, < 1/1000$)	Alopēcija
Ļoti reti ($\leq 1/10\ 000$)	<i>Acne fulminans</i> , aknes pastiprināšanās (aknes uzliesmojums), eritēma (sejas), eksantēma, matu bojājumi, hirsutisms, nagu distrofija, panarīcijs, fotosensitizācijas reakcija, strutaina granuloma, ādas hiperpigmentācija, pastiprināta svīšana
<i>Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi:</i>	
Ļoti bieži ($\geq 1/10$)	Artralģija, mialģija, muguras sāpes (īpaši pusaudžu vecuma pacientiem)
Ļoti reti ($\leq 1/10\ 000$)	artrīts, kalcinoze (saišu un cīpslu kalcifikācija), priekšlaicīga epifīžu slēgšanās, eksostoze, (hiperostoze), samazināts kaulu blīvums, tendinīts
<i>Nieru un urīnceļu traucējumi:</i>	
Ļoti reti ($\leq 1/10\ 000$)	Glomerulonefrīts
<i>Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā:</i>	
Ļoti reti ($\leq 1/10\ 000$)	Audu granulācija (pastiprināta veidošanās), slikta pašsajūta
<i>Izmeklējumi:</i>	
Ļoti bieži ($\geq 1/10$)	Paaugstināts triglicerīdu līmenis asinīs, pazemināts augsta blīvuma lipoproteīnu līmenis
Bieži ($\geq 1/100, < 1/10$)	Paaugstināts holesterīna līmenis asinīs, paaugstināts glikozes līmenis asinīs, hematūrija, proteīnūrija
Ļoti reti ($\leq 1/10\ 000$)	Paaugstināts kreatīnifosfokināzes līmenis asinīs

Blakusparādību biežums tika aprēķināts no apkopotiem klīnisko pētījumu datiem, aptverot 824 pacientus, kā arī no pēcreģistrācijas datiem.

4.9 Pārdozēšana

Izotretinoīns ir A vitamīna atvasinājums. Lai gan izotretinoīna akūtā toksicitāte ir neliela, nejaušas pārdozēšanas gadījumā var parādīties A hipervitaminozes pazīmes. Akūtas A vitamīna toksicitātes pazīmes ir stipras galvassāpes, slikta dūša vai vemšana, miegainība, aizkaitināmība un nieze. Nejaušas un mērķtiecīgas izotretinoīna pārdozēšanas pazīmes un simptomi varētu būt līdzīgi. Paredzams, ka šie simptomi būs atgriezeniski un izzudīs bez ārstēšanas.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1 Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: retinoīdi aknes ārstēšanai
ATĶ kods: D10B A01

Darbības mehānisms

Izotretinoīns ir all-trans retinoīnskābes (tretinoīna) stereoizomērs. Precīzs izotretinoīna darbības mehānisms vēl nav noskaidrots, bet ir atklāts, ka smagas aknes klīniskās ainas uzlabošanās ir saistīta ar tauku dziedzeru aktivitātes nomākumu un histoloģiski pierādītu tauku dziedzeru izmēra samazināšanos. Turklāt ir pierādīta arī izotretinoīna pretiekaisuma iedarbība ādā.

Efektivitāte

Mata folikula un tauku dziedzeru vienības epitēlija slāņa hiperkeratoze izraisa raga šūnu un pārmērīgu tauku dziedzeru izdalījumu izgulsnēšanos mata folikula kanālā un tā aizsprostošanos. Tā rezultātā veidojas komedons un, iespējams, arī iekaisuma perēklis. Izotretinoīns kavē tauku šūnu proliferāciju un aknes gadījumā darbojas, mainot tauku šūnu diferenciācijas shēmu. Tauki ir nozīmīgākais

Propionbacterium acne augšanu stimulējošs substrāts, tāpēc, samazinot tauku veidošanos, tiek kavēta baktēriju vairošanās mata folikula izvadā.

5.2 Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Izotretinoīna uzsūkšanās no kuņģa un zarnu trakta ir mainīga un terapeitisko devu robežās lineāra devai. Absolūtā izotretinoīna bioloģiskā pieejamība nav noskaidrota, jo viela nav pieejama intravenozi cilvēkam ievadāma preparāta veidā, bet datu ekstrapolācija no pētījumiem ar suņiem liecina par diezgan mazu un mainīgu sistēmisko bioloģisko pieejamību. Lietojot izotretinoīnu ēšanas laikā, bioloģiskā pieejamība ir divas reizes lielāka nekā lietojot tukšā dūšā.

Izkliede

Izotretinoīns aktīvi saistās ar plazmas olbaltumiem, galvenokārt albumīnu (99,9%). Izotretinoīna izkļiedes tilpums cilvēka organismā nav noskaidrots, jo izotretinoīns nav pieejams intravenozi cilvēkam ievadāma preparāta veidā. Nav daudz ziņu par izotretinoīna sadali cilvēka organisma audos. Izotretinoīna koncentrācija epidermā ir 2 reizes mazāka nekā serumā. Izotretinoīna sliktās penetrācijas dēļ eritrocītos tā koncentrācija plazmā ir aptuveni 1,7 reizes lielāka nekā koncentrācija asinīs.

Metabolisms

Pēc iekšķīgas izotretinoīna ievadīšanas plazmā atklāti trīs nozīmīgākie metabolīti – 4-okso-izotretinoīns, tretinoīns (all-trans retinoīnskābe) un 4-okso-tretinoīns. Šie metabolīti uzrādījuši bioloģisku aktivitāti vairākos *in vitro* testos. Klīniskā pētījumā atklāts, ka 4-okso-izotretinoīns nozīmīgi papildina izotretinoīna iedarbību (tauku izdalīšanās ātruma samazināšana, neskatoties uz ietekmes trūkumu uz izotretinoīna un tretinoīna līmeni plazmā). Citi nenozīmīgāki metabolīti ir glikuronīda savienojumi. Nozīmīgākais metabolīts ir 4-okso-izotretinoīns, kura koncentrācija plazmā līdzsvara stāvoklī ir 2,5 reizes augstāka nekā sākotnējai pamatvielai.

Izotretinoīns un tretinoīns (all-trans retinoīnskābe) tiek atgriezeniski metabolizēti (interkonvertēti), tāpēc tretinoīna metabolisms saistīts ar izotretinoīna metabolismu. Noskaidrots, ka 20 – 30% izotretinoīna devas metabolizējas izomerizācijas veidā.

Cilvēka organismā izotretinoīna farmakokinētikā liela nozīme varētu būt enterohepatiskajai cirkulācijai. *In vitro* metabolisma pētījumi pierādījuši, ka izotretinoīna un 4-okso-izotretinoīna metabolismā piedalās vairāki CYP enzīmi. Nevienu no izoformām, šķiet, nav dominējošas nozīmes. Izotretinoīns un tā metabolīti nozīmīgi neietekmē CYP aktivitāti.

Eliminācija

Pēc perorālas radioaktīvi iezīmēta izotretinoīna ievadīšanas vienādas devas daļas tika izvadītas ar urīnu un izkārnījumiem. Pēc iekšķīgas izotretinoīna ievadīšanas nemainīta medikamenta terminālais eliminācijas periods pacientiem ar akni bija vidēji 19 stundas. 4-okso-izotretinoīna terminālais eliminācijas pusperiods ir lielāks – vidēji 29 stundas.

Izotretinoīns ir fizioloģisks retinoīds, un endogēnā retinoīdu koncentrācija tiek sasniegta aptuveni 2 nedēļas pēc izotretinoīna terapijas pabeigšanas.

Farmakokinētika īpašās pacientu grupās

Tā kā izotretinoīns kontrindicēts pacientiem ar aknu darbības traucējumiem, ir maz ziņu par izotretinoīna kinētiku šajā pacientu grupā. Nieru mazspēja nozīmīgi nemazina izotretinoīna vai 4-okso-izotretinoīna plazmas klīrensu.

5.3 Preklīniskie dati par drošību

Akūtā toksicitāte

Izotretinoīna akūtā perorālā toksicitāte tika noteikta dažādām dzīvnieku sugām. LD50 trušiem ir aptuveni 2000 mg/kg, pelēm aptuveni 3000 mg/kg un žurkām vairāk nekā 4000 mg/kg.

Hroniskā toksicitāte

Ilgstošā, vairāk nekā divus gadus ilgā pētījumā žurkām (izotretinoīna devas bija 2, 8 un 32 mg/kg dienā) iegūti pierādījumi par daļēju apspalvojumu zudumu un paaugstinātu triglicerīdu līmeni plazmā lielākās devas grupā. Tādējādi izotretinoīna blakusparādību spektrs grauzējiem ir ļoti līdzīgs A vitamīna blakusparādībām, taču neietver masīvu audu un orgānu kalcifikāciju, kas vērojama, žurkām saņemot A vitamīnu. Aknu šūnu pārmaiņas, kas tika novērotas A vitamīna lietošanas gadījumā, lietojot izotretinoīnu, neradās.

Visas novērotās A hipervitaminozes sindroma blakusparādības pēc izotretinoīna lietošanas pārtraukšanas spontāni izzuda. Pat eksperimenta dzīvnieki, kuriem bija slikts vispārējais stāvoklis, pārsvarā atlaba 1 – 2 nedēļās.

Teratogenitāte

Tāpat ka citi A vitamīna atvasinājumi, arī izotretinoīns eksperimentos ar dzīvniekiem izrādījies teratogēnisks un embriotoksisks.

Izotretinoīna teratogēniskās iedarbības dēļ, to lietojot sievietēm reproduktīvā vecumā, iespējamās terapeitiskas sekas (skatīt apakšpunktu 4.3, apakšpunktu 4.4 un apakšpunktu 4.6).

Auglība

Izotretinoīns terapeitiskās devās neietekmē spermatozoīdu skaitu, kustīgumu un morfoloģiju, kā arī nekaitē embrija attīstībai, ja vīrietis lieto izotretinoīnu.

Mutagenitāte

Izotretinoīnam *in vitro* un *in vivo* dzīvnieku testos nav atklāta attiecīgi mutagēniska iedarbība.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1 Palīgvielu saraksts

Kapsulas pildījums:

Dzeltenais bišu vasks,
Attīrīta sojas pupiņu eļļa,
Hidrogenēta sojas pupiņu eļļa,
Daļēji hidrogenēta sojas pupiņu eļļa.

Kapsulas apvalks:

Želatīns,
Glicerīns,
Karions 83, kas satur sorbitolu, mannītu, hidrogenētu hidrolizētu cieti,
Titāna dioksīds E171,
Kantaksantīna pigments E161, kas satur želatīnu, arahisa eļļu (zemesriekstu eļļa), kantaksantīnu,
askorbilpalmitātu, α -tokoferolu un silīcija dioksīdu

Apdrukas tinte:

Attīrīts šellaks,
Melnais dzelzs oksīds E172.

6.2 Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3 Uzglabāšanas laiks

3 gadi

6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Tripleksa (PVH/PE/PVDH) – alumīnija blisteri:

Uzglabāt temperatūrā līdz 25 °C.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā un uzglabāt blisteri kartona kastītē, lai pasargātu no mitruma un gaismas.

Alumīnija-alumīnija blisteri:

Uzglabāt temperatūrā līdz 30 °C.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma un gaismas.

6.5 Iepakojuma veids un saturs

Tripleksa-alumīnija blisteru iepakojumā ir 20, 30, 50 vai 100 kapsulu.

Alumīnija-alumīnija blisteru iepakojumā ir 20, 30, 50 vai 100 kapsulu.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6 Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Neizlietotās Roaccutane kapsulas atdodiet farmaceitam.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Roche Latvija SIA

G.Astras iela 8b, Rīga, Latvija LV-1082

8. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

05-0517

9. REĢISTRĀCIJAS /PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2001. gada 19. septembris

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2005. gada 19. decembris

10. TEKSTA PĒDĒJĀS PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

2007. gada maijs