

KISA ÜRÜN BİLGİLERİ (KÜB)

AKNETRENT® 10 mg YUMUŞAK JELATİN KAPSÜL İzotretinoin

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

AKNETRENT® 10 mg Yumuşak Jelatin Kapsül

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİMİ

Her bir kapsül 10 mg İzotretinoin içerir.

Yardımcı maddeler: Titanyum dioksit (E 171), Kırmızı demir oksit (E 172), Sarı demir oksit (E 172)

Diğer yardımcı maddeler için bkz. 6.1

3. FARMASÖTİK FORMU

Yumuşak Jelatin Kapsül

4. KLİNİK ÖZELLİKLERİ

4.1. Terapötik Endikasyonları

AKNETRENT, şiddetli akne formlarının (nodüler ya da konglobat akne ya da kalıcı iz bırakma riski taşıyan akne gibi) ve sistemik antibakteriyeller ve lokal terapi ile yapılan tedaviye cevap vermeyen aknenin tedavisinde endikedir.

4.2. Dozaj ve Uygulama Yöntemi

AKNETRENT, sistemik retinoidlerin kullanımında uzman ve izotretinoin terapisinin risklerini ve izleme gereksinimlerini bilen hekimlerin gözetimi altında ve bu hekimlerin reçetelemesi ile kullanılmalıdır.

AKNETRENT ile tedaviye bir sonraki adet döneminin ikinci ya da üçüncü gününden önce başlanmalıdır.

AKNETRENT ile tedaviye başlamadan önceki iki hafta içinde mutlaka negatif gebelik testi sonucu alınmalı ve gebelik süresince her ay bu testlerin yapılması önerilir.

AKNETRENT ile tedaviye başlanmadan önce hekim gebe kalma potansiyeli olan hastalara, alınacak önlemler, bebekte ciddi malformasyon riski, tedavi sırasında ya da kesildikten sonra gebe kalmanın neden olabileceği sonuçlar konusunda yazılı ve sözlü bilgi vermelidir. Kapsüller günde bir ya da iki defa yiyeceklerle birlikte alınmalıdır. Günde bir kez izotretinoin dozunun kullanım güvenilirliği kanıtlanmamıştır ve günde tek doz önerilmez.

Tüm kapsül dolu bir bardak sıvı ile alınmalıdır.

Ergenler dahil olmak üzere erişkinler ve yaşlılar:

İzotretinoin terapisi günlük 0.5 mg/kg'lık bir doz ile başlatılmalıdır. İzotretinoine terapötik cevap ve advers etkilerden bazıları dozla ilişkilidir ve hastalar arasında değişiklik gösterir. Bu da tedavi sırasında kişisel doz ayarlamalarının yapılmasını gerektirir. Pek çok hasta için, günlük doz, ikiye bölünmüş olarak verilen 0.5–1.0 mg/kg aralığındadır. Şiddetli nodüler aknelerde 2 mg/kg'a kadar bölünmüş dozlar halinde kullanılmaktadır.

Uzun dönem remisyon ve kötüleşme oranları, tedavinin süresi ve günlük dozdan ziyade daha çok uygulanan toplam dozla ilişkilidir. 120-150 mg/kg'lık bir kümülatif tedavi dozunun ötesinde önemli bir ek faydanın beklenmediği gösterilmiştir. Tedavinin süresi kişisel günlük doza bağlıdır. Remisyona ulaşabilmek açısından 16-24 haftalık bir tedavi kürü normalde yeterlidir.

Hastaların büyük bir çoğunluğunda, aknelerin tamamen temizlenmesi 15–20 haftalık tedavi ile sağlanmıştır. Eğer bu süreden önce toplam nodülün %70'inden fazlası düzeldiyse tedaviye devam edilmeyebilir. Mutlak bir kötüleşme durumunda, aynı günlük ve kümülatif tedavi dozunu kullanarak yapılacak bir ileri izotretinoin kürü düşünülebilir. Tedavinin kesilmesinden sonraki 8 haftaya kadar aknede bir iyileşme gözlenebilirse, bu dönem bitene kadar ileri bir tedavi kürü düşünülmemelidir.

İzotretinoin ile düşük dozlar da dahil olmak üzere uzun süreli çalışma bulunmamaktadır. Bu nedenle önerilen süreden daha uzun süreli kullanılmamalıdır.

Şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalar

Ciddi böbrek yetmezliği olan hastalarda tedavi daha düşük bir doz ile başlatılmalıdır (ör: 10 mg/gün). Doz daha sonra 1 mg/kg/gün'e ya da hastanın tolere edebileceği maksimum doza yükseltilebilir.

Karaciğer yetmezliği olan hastalar

Bu hastalarda dozun deneysel olarak azaltılması önerilmektedir.

Çocuklar

İzotretinoin, ergenlik çağı öncesi aknelerinin tedavisinde endike değildir ve 12 yaşın altındaki çocuklarda kullanılması tavsiye edilmez.

Tolere edemeyen hastalar

Tavsiye edilen doza şiddetli intolerans gösteren hastalarda tedavi, beraberinde getirdiği daha uzun bir terapi süresi ve daha yüksek bir kötüleşme riski ile, daha düşük bir dozda devam ettirilebilir. Bu hastalarda mümkün olan azami etkinliğe ulaşmak için, tedaviye en yüksek tolere edilen dozda devam edilmelidir.

4.3. Kontrendikasyonlar

AKNETRENT gebelikte kesinlikle kontrendikedir. (Bkz. Gebelik ve Laktasyon)

AKNETRENT,

- Karaciğer yetmezliği olan hastalarda,
- Kan lipid değerleri aşırı şekilde yükselmiş olan hastalar,
- Hipervitaminoz A hastaları,
- Tetrasiklinlerle eş zamanlı tedavi alan,
- İzotretinoin ya da yardımcı maddelerinden herhangi birine aşırı duyarlılığı olduğu bilinen hastalarda (ilaç hidrojenlenmiş soya fasulyesi yağı ve rafine soya yağı içermektedir) kontrendikedir.

4.4. Kullanım İçin Özel Uyarılar ve Özel Önlemler

Bu tıbbi ürün TERATOJENİKTİR.

AKNETRENT, aşağıda belirtilen şartlarının tümü yerine getirilmedikçe, çocuk doğurma potansiyeline sahip kadınlarda kontrendikedir:

Sistemik antibakteriyeller ve lokal terapi ile yapılmış yeterli standart terapi kürlerine dirençli aknesi (nodüler ya da küre şeklinde akne veya kalıcı iz bırakma riski taşıyan akne gibi) olmalıdır. Teratojenik riski anlamalıdır.

Aylık düzenli tedavi sonrası kontrollere gelmenin gerekliliğini anlamalıdır.

Tedaviye başlamadan 1 ay önce, tedavi başladıktan 1 ay sonra, tedavi sırasında ve tedaviden sonraki 1 aya kadar kesintisiz bir şekilde etkili bir kontraseptif kullanılmasının gerektiğini anlamalı ve kabul etmelidir. En az bir ya da birinin bariyer yöntemi olduğu tercihen iki tamamlayıcı korunma yöntemi kullanılmalıdır.

Adetleri anormal olarak kesilse de, etkin bir korunma hakkındaki tüm tavsiyelere uymalıdır. Etkin korunma yöntemlerine uyabilmelidir.

Hamileliğin potansiyel sonuçlarını ve bir hamilelik riski durumunda danışmanın gerekliliğini bilmeli ve anlamalıdır.

Tedaviden önce, tedavi sırasında ve tedavinin bitiminden 5 hafta sonra hamilelik testi yapması gerektiğini anlamalıdır.

İzotretinoinin zararlarını ve kullanımı ile ilgili gerekli tedbirleri anladığını beyan etmelidir.

Reçeteyi yazan eğer bir hamilelik riskinin olmadığına işaret eden makul sebepler olduğunu düşünmedikçe, bu şartlar aynı zamanda hali hazırda seksüel olarak aktif olmayan kadınları da kapsar.

Reçeteyi yazan doktor,

- Hastanın, yeterli anlama seviyesine sahip olduğunun doğrulanması da dahil olmak üzere, yukarıda listelenmiş gebelik önleme koşullarına uyduğundan,

- Hastanın daha önce bahsedilen koşulları kabul ettiğinden,
- Hastanın tedavinin başlangıcından en az 1 ay önce bir bariyerli olmak üzere en az bir tercihen iki etkin korunma yöntemi kullandığından ve etkili bir korunma yöntemini tedavi sırasında ve tedavinin kesilmesini takiben en az 1 ay süre için devam ediyor olduğundan,
- Tedaviden önce, tedavi sırasında ve tedavinin kesilmesinden 5 hafta sonra negatif hamilelik testi sonuçlarının alındığından emin olmalıdır. Tarihler ve hamilelik testi sonuçları belgelenmelidir.

Gebelikten korunma

Kadın hastalara gebelik önleme hakkında kapsamlı enformasyon sağlanmalı ve etkin bir korunma yöntemi kullanmıyorlarsa, korunma hakkında tavsiyeler verilmelidir.

Asgari gereklilik olarak, potansiyel hamilelik riski altındaki kadın hastalar en az bir etkin korunma yöntemi kullanmalıdır. Hastalar, tercihen biri bariyerli yöntem olmak üzere iki tamamlayıcı korunma formu kullanmalıdır. Adetleri normal zamanda kesilmeyen hastalarda dahi korunma AKNETRENT tedavisinin bitiminden 1 ay sonrasına kadar sürdürülmelidir.

Hamilelik testinin yapılması

Lokal uygulamaya göre, minimum 25 mIU/mL hassaslıktaki medikal olarak izlenen hamilelik testlerinin, aşağıda bahsedildiği şekilde, menstrual çevrimin ilk 3 günü içinde yapılması tavsiye edilmektedir:

Tedaviye başlamadan önce

Korunma yöntemlerinin kullanılmasına başlamadan önce hamilelik olasılığını ortadan kaldırmak için, başlangıçta, medikal olarak izlenen bir hamilelik testi yapılmalı ve bu testin tarihi ve sonucu kaydedilmelidir. Düzenli kanamaları olmayan hastalarda, bu hamilelik testinin zamanlaması hastanın seksüel aktivitesini yansıtmalı ve hastanın son olarak girdiği cinsel ilişkiden yaklaşık olarak üç hafta sonra yapılmalıdır. Doktor, hastayı korunma yöntemleri hakkında eğitmelidir.

Medikal olarak izlenen bir hamilelik testi de, izotretinoin reçetelendiğinde ya da reçeteyi verecek doktora gitmeden önceki 3 gün içinde konsültasyon sırasında yapılmalı ve hastanın en az 1 ay etkili bir korunma yöntemi uygulamış olduğu zamana kadar ertelenmelidir. Bu test, hastanın izotretinoin ile tedaviye başlamadan önce hamile olmadığından emin olmasını sağlamalıdır.

Tedavi sonrası muayeneler

Tedavi sonrası muayeneler 28 günlük aralıklarla ayarlanmalıdır. Her ay tekrar yapılacak medikal olarak denetlenmiş hamilelik testlerine ihtiyaç olup olmadığı, hastanın seksüel aktivitesi ve o anki menstrual hikayesi (anormal menstürasyonlar, gecikmiş periyod ya da anormal zamanlı adet kesilmesi) göz önüne alınarak yerel alışkanlıklara göre yapılmalıdır. Belirtilirse, takip dönemi hamilelik testleri reçete yazılmasından 3 gün önce yapılmalıdır.

Tedavinin sonu

Tedavinin durdurulmasından sonra 5 hafta, hamilelik ihtimalini ortadan kaldırmak için kadınlar son bir hamilelik testi yapmalıdır.

Reçeteleme ve ilaç verme sınırlamaları

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlarda izotretinoinin reçetelenmesi 30 günlük bir tedavi ile sınırlandırılmalı ve tedaviye devam için ilacın yeniden reçetelenmesi gerekmektedir. İdeal olarak, hamilelik testi, reçete hazırlama ve izotretinoinin verilmesi aynı gün olmalıdır. İzotretinoinin verilmesi, reçete tarihinden maksimum 7 gün sonra tamamlanmış olmalıdır.

Erkek hastalar

Erkek hastaların üreme fonksiyonlarının izotretinoin almakla etkileneceği yönünde bir kanıt yoktur. Bununla birlikte, erkek hastalara ilaçlarını hiçkimseyle, özellikle kadınlarla paylaşmamaları gerektiği hatırlatılmalıdır.

Ek önlemler

Hastalara bu tıbbi ürünü asla başkalarına vermemeleri ve tedavi sonunda kullanılmamış tüm kapsülleri eczacılarına geri götürmeleri direktifi verilmelidir. Nakli alacak hamile kadında fetüs potansiyel risk altına gireceğinden, hastalar terapi sırasında ve izotretinoinin kesilmesinden 1 ay sonrasına kadar kan vermemelidir.

Psikiyatrik rahatsızlıklar

İzotretinoin ile tedavi edilen hastalarda depresyon, psikotik semptomlar ve nadiren intihar girişimleri ve intihar rapor edilmiştir. Depresyon hikayesi olan hastalara özel ilgi gösterilmeli ve tüm hastalar depresyon işaretleri açısından izlenmeli ve gerekirse uygun terapi için ilgili bölümlere havale edilmelidirler. Bununla birlikte, izotretinoinin kesilmesi semptomların kaybolması için yetersiz olabileceğinden daha ileri aşamada psikolojik ya da fizyolojik değerlendirme gerekli olabilir.

Psödotümör serebri (Benign intrakraniyel hipertansiyon)

İzotretinoin kullanımı ile bazen de tetrasiklinlerle eş zamanlı kullanıldığında benign intrakraniyel hipertansiyon vakaları rapor edilmiştir. Benign intrakraniyel hipertansiyonun belirti ve semptomları baş ağrısı, bulantı ya da kusma, görme bozuklukları ve papilödemdir. Benign intrakraniyel hipertansiyon geliştiren hastalarda izotretinoin en kısa sürede kesmelidir.

Pankreatit

İzotretinoin ile yüksek ya da normal serum trigliseritleri olan hastalarda akut pankreatit raporlanmıştır. Nadir olarak da fatal hemorajik pankreatit raporlanmıştır.

Deri ve deri altı doku rahatsızlıkları

Aknenin akut şekilde kötüleşmesi seyrek olarak başlangıç döneminde görülür ancak tedaviye devam edildikçe 7-10 gün içinde kaybolur ve genelde bir doz ayarlaması gerektirmez.

Yoğun güneş ışığına ya da UV ışınlarına maruz kalmaktan kaçınılmalıdır. Gerekli görülürse, SPF'si (Güneş Koruma Faktörü) en az 15 olan bir güneş koruma ürünü kullanılmalıdır.

Atipik bölgelerde şekilsiz izlerin kalması ve daha nadir olarak tedavi edilen alanlarda hiper-ya da hipopigmentasyon oluşma riskinden dolayı, izotretinoin alan hastalarda tedavinin bitiminden sonraki 5-6 aya kadar derinin kimyasal olarak aşırı şekilde aşındırılmasından ve deri altı lazer tedavisinden kaçınılmalıdır. Epidermal soyulma riskinden dolayı, izotretinoin alan hastalarda tedavinin bitiminden sonraki 6 ay ağda ile tüylerin alınmasından kaçınılmalıdır.

Lokal irritasyon artabileceğinden, izotretinoinin lokal keratolitik ya da eksfoliatif anti-akne ajanları ile birlikte kullanımından kaçınılmalıdır.

İzotretinoin deri ve dudaklarda muhtemelen kuruluğa sebep olacağından, hastaların bir deri nemlendirici merhem ya da krem ve bir dudak balsamı kullanmaları tavsiye edilmelidir.

Göz bozuklukları

Göz kuruması, korneal opasiteler, gece görmede azalma ve keratit genellikle terapinin kesilmesinden sonra düzelir. Göz kuruması, bir yağlı göz merheminin uygulanması ya da damla terapisi ile giderilebilir. Tedavi sırasında hastanın gözlük kullanmasını gerektirebilecek, kontakt lensi tolere edememe durumu görülebilir.

Gece görmede azalma rapor edilmiştir ve bazı hastalarda hastalığın başlangıcında anidir. Görme güçlükleri çeken hastalar uzman bir göz doktoruna görünmelidir. İzotretinoinin kullanımının bırakılması gerekebilir. Görme problemleri dikkatlice izlenmelidir.

Kas-iskelet ve bağ dokusu rahatsızlıkları

Kemik mineral yoğunluğu

Gelişmekte olan kas-iskelet sistemine izotretinoinin birden fazla kür uygulanmasının etkisi bilinmemektedir. 217 kişilik bir çalışmada tek kür izotretinoinin iskeletin çeşitli bölümlerinde oluşturduğu değişikliklerin incelenmesi sonucunda kemik yoğunluğunda anlamlı değişiklik gözlenmemiştir. Bununla birlikte 13-18 yaş arası 10 hastada bel omuru kemik yoğunluğunda %3.25'lik azalma kaydedilmiştir.

İzotretinoin alan hastalarda, özellikle etkin fiziksel aktivite gösterenlerde, miyalji, artralji ve yüksek serum keratin fosfokinaz değerleri rapor edilmiştir. Spontan osteoporoz, osteopeni, kemik kırıklarının geç iyileşmesi izotretinoin ile bildirilmiştir.

Keratinleşme tedavisi için çok yüksek dozlarda yapılan bir kaç yıllık uygulamalardan sonra, prematür epifiz kapanma dâhil kemik değişimleri ve tendonların ve bağların kireçlenmesi görülmüştür. Bu hastalardaki doz seviyeleri ve toplam kümülatif doz genellikle akne tedavisi için tavsiye edilen dozu oldukça üzerinde idi.

Hepatotoksite

İzotretinoine bağlı olduğu düşünülen klinik hepatit bildirilmiştir. Ek olarak izotretinoin kullanan hastaların %15'inde hafiften orta şiddete karaciğer enzimlerinde yükselme gözlenmiştir. Bunlardan bazıları dozun azaltılmasıyla ya da ilacın kesilmesiyle normale

dönmüştür. Normale hemen dönüş sağlanmazsa ya da hepatitten şüphelenilirse AKNETRENT tedavisi kesilmeli ve etiyojisi araştırılmalıdır.

Böbrek yetmezliği

Böbrek yetmezliği ve böbrek sorunları, izotretinoinin farmakokinetiğini etkilemez. Bundan dolayı, izotretinoin, böbrek yetmezliği olan hastalara verilebilir. Ancak, hastaların düşük bir dozda başlaması ve dozun asgari tolere edebilecekleri doza titre edilmesi tavsiye edilir.

Lipid metabolizması

Serum lipidleri (açlık değerleri), tedaviden önce, tedavinin başlangıcından 1 ay sonra ve daha sonra daha sık izleme klinik olarak gerekmedikçe 3 aylık aralıklarla kontrol edilmelidir. Yüksek serum lipid değerleri genellikle dozun azaltılması ile ya da tedavinin kesilmesi ile normale döner ve aynı zamanda diyet önlemlerine de cevap verirler.

İzotretinoin, plazma trigliserit seviyelerindeki artış ile ilişkilidir. Hipertrigliseridemi kabul edilebilir bir seviyede kontrol edilemezse ya da pankreatit semptomları görülürse izotretinoin kesilmelidir. 800 mg/dL ya da 9 mmol/L seviyesini aşan değerler kimi zaman, ölümcül olabilen akut pankreatit ile ilişkilidir.

Gastrointestinal rahatsızlıklar

İzotretinoin, daha önceden barsak rahatsızlığı hikâyesi olmayan hastalarda iltihabi barsak hastalığı (bölgesel kıvrım barsak iltihabı dahil) ile ilişkilidir. Şiddetli (hemorajik) diyaresi olan hastalar en kısa sürede izotretinoini kesmelidir. Az görülen kalıtsal fruktoz intolerans problemi olan hastalar bu ilacı almamalıdır.

Alerjik reaksiyonlar

Daha önceden lokal olarak retinoidlere maruz kalmış bazı vakalarda nadiren anafilaktik reaksiyonlar rapor edilmiştir. Alerji deri reaksiyonları seyrek bir şekilde rapor edilmiştir. Genellikle el ve ayaklarda üst deride görülen purpura ile beraber (ezikler ve kırmızı lekeler) ciddi alerjik vaskülit vakaları rapor edilmiştir. Şiddetli alerjik reaksiyonlar terapinin kesilmesini ve dikkatli gözlem altına almayı gerektirir.

Yüksek riskli hastalar

İzotretinoin tedavisi gören, diyabet, obez, alkolizm ya da bir lipid metabolizma bozukluğu olan hastalarda, lipidlerin ve/veya kan glukozu serum değerlerinin daha sık kontrol edilmesi gerekli olabilir.

Yüksek açlık kan şekerleri rapor edilmiş ve izotretinoin terapisi sırasında yeni diyabet vakaları teşhis edilmiştir.

4.5. Diğer Tıbbi Ürünlerle Etkileşim ve Diğer Etkileşim Biçimleri

Vitamin A: Toksik etkiler artabileceğinden hastalar, hipervitaminoz A geliştirme riskinden dolayı eş zamanlı olarak A vitamini içeren vitaminler kullanmamaları konusunda uyarılmalıdır.

Tetrasiklinler: İzotretinoin ve tetrasiklinlerin eş zamanlı kullanımında, benign intrakraniyal hipertansiyon (psödotümör serebri) vakaları rapor edilmiştir. Bu nedenle, tetrasiklinlerle eş zamanlı tedaviden kaçınılmalıdır.

Mikro-doz progesteron preparatları: Östrojen içermeyen progesteron preparatları AKNETRENT kullanımı süresince yeterli bir kontrasepsiyon olmayabilir. Buna karşılık diğer hormonal kontraseptifler daha efektif olmasına karşılık kombine oral kontraseptif kullanan bayanlarda istenmeyen gebelik raporları mevcuttur. Bu raporlar yalnız tek bir korunma yöntemi kullanan kadınlarda daha sıklıkla görülmektedir. Gebelik potansiyeli olan kadınların eş zamanlı olarak kullanacakları 2 kontrasepsiyonun en az birinin temel formda olması önemlidir.

Noretindron/etinil östrodiol: Yapılan bir çalışmada izotretinoin, etinil östrodiol ve noretindronun farmakokinetiklerini ve serum progesteron, folikül stimüle edici hormon (FSH) ve luteinleştirici hormon düzeylerini klinik olarak indüklememektedir. Doktorlar bazı kontraseptiflerin etkinliğinin AKNETRENT ile eş zamanlı kullanıldığında azaldığını hastalara bildirmelidirler.

St.John's Wort: İzotretinoin bazı hastalarda depresyona neden olmaktadır. Hastalar bitkisel bir ürün olan St.John's Wort ile kendi kendilerine tedaviye çalışmamaları konusunda uyarılmalıdırlar; çünkü St.John's Wort kullanımına başlanmasından kısa süre sonra hormonal kontraseptiflerle ani kanamalar raporlanmıştır. Ayrıca bazı form St.John's Wort ile kombine kontraseptif kullanan hastalarda istenmeyen gebelikler raporlanmıştır.

Fenitoin: İzotretinoinin fenitoin farmakokinetiğini değiştirdiği gözlenmemiş olmakla birlikte fenitoin osteomalaziye neden olduğu bilinmektedir. Bu ilaçlar arasında etkileşim olduğunu gösteren resmi bir çalışma yoktur. Bu nedenle bu ilaçların birlikte kullanımları sırasında dikkatli olunmalıdır.

Sistemik kortikosteroidler: Sistemik kortikosteroidlerin osteoporoza neden olduğu bilinmektedir. Bu ilaçlar arasında etkileşim olduğunu gösteren resmi bir çalışma yoktur. Bu nedenle bu ilaçların birlikte kullanımları sırasında dikkatli olunmalıdır.

Artan etki/toksisite: Kortikosteroidler osteoporoza neden olabilmekle birlikte izotretinoin ile interaktif etkileşim bilinmemektedir. Fenitoin osteomalaziye neden olabilmekle birlikte izotretinoin ile interaktif etkileşim bilinmemektedir, dikkatli kullanılmalıdır. Tetrasiklinler ile eş zamanlı kullanımla psödotümör serebri raporlanmıştır. Bu nedenle izotretinoin ile kombinasyondan kaçınılmalıdır.

Azalan etki: İzotretinoin karbamazepin klerensini arttırması ile karbamazepin düzeylerini azaltabilir. Retinoik asit türevleri oral kontraseptiflerin terapötik etkisini azaltabilir. Bu nedenle retinoik asit ile tedavi gören doğurma potansiyeli olan kadınlarda 2 doğum kontrol yöntemi kullanmaları önerilir.

Laboratuvar testleri ile etkileşim

Gebelik testi: Çocuk doğurma potansiyeli olan kadın hastalarda, AKNETRENT tedavisine başlanmadan önce mutlaka üre ya da serum gebelik testlerinin negatif (-) olduğu 2 test ile görülmelidir. Testlerin birincisi (screening test) hastanın AKNETRENT kullanmaya elverişliği için, ikinci test (konformasyon testi) ise sonucun doğrulanması için yapılır. İki test arasındaki süre en az 19 gün olmalıdır.

Tedavi sırasında da ayda 1 kez üre ya da serum testlerinin negatif (-) olduğu tekrarlanmalıdır.

Lipidler: Tedavi öncesinde ve süresince kan lipidleri açlık şartlarında izlenmelidir. Alkol tüketimi sonrasında en az 36 saatin geçmesi beklenmelidir. Önerilen, bu testlerin haftalık ya da iki haftalık intervallerle AKNETRENT'e yanıt belirleninceye kadar yapılmasıdır. İzotretinoin tedavisinde hipertrigliseridemi her 4 hastadan 1'inde görülmektedir.

Karaciğer fonksiyon testleri: Klinik çalışmalar süresince karaciğer enzimlerinde yükselmeler görülmesi ve hepatit raporlanması nedeniyle AKNETRENT tedavisi süresince haftalık ya da iki haftalık intervallerle ilaca yanıt tespit edilinceye kadar karaciğer fonksiyon testlerinin yapılması önerilir.

Glukoz: İzotretinoin tedavisi sırasında bazı hastalarda kan şekerinin kontrolünde problemler gözlenmiştir. Bununla birlikte diyabet raporlanmış; ancak izotretinoin ile ilişki kanıtlanmamıştır.

CPK: Bazı hastalarda ağır fiziksel ekzersiz sonrası oluşan CPK yükselmeleri raporlanmıştır. Bu yükselmeler 2 hafta içinde normal limitlere dönmüştür. Rabdomiyaliz vakası bildirilmemiştir.

4.6. Gebelik ve Laktasyon

Genel Tavsiye

Gebelik Kategorisi: X

AKNETRENT gebelik döneminde uygulandığı takdirde ciddi doğum kusurlarına yol açmaktadır. AKNETRENT gebelik döneminde kontrendikedir.

Çocuk Doğurma Potansiyeli Bulunan Kadınlar/Doğum Kontrolü (Kontrasepsiyon)

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar AKNETRENT ile tedavi süresince ve tedavinin ardından 1 aya kadar etkili doğum kontrolü uygulamak zorundadırlar.

Kadın hastalara gebelik önleme hakkında kapsamlı enformasyon sağlanmalı ve etkin bir korunma yöntemi kullanmıyorlarsa, korunma hakkında tavsiyeler verilmelidir.

Asgari gereklilik olarak, potansiyel hamilelik riski altındaki kadın hastalar en az bir etkin korunma yöntemi kullanmalıdır. Hastalar, tercihen biri bariyerli yöntem olmak üzere iki tamamlayıcı korunma formu kullanmalıdır. Adetleri normal zamanda kesilmeyen hastalarda dahi korunma izotretinoin tedavisinin bitiminden 1 ay sonrasına kadar sürdürülmelidir.

Gebelik Dönemi

Hamilelik izotretinoin tedavisi için mutlak bir kontrendikasyondur. AKNETRENT tedavisi sırasında ya da takip eden ay içerisinde bu önlemlere rağmen hamilelik olursa, fetüsün şiddetli ve ciddi şekilde sakat kalması bakımından çok büyük bir risk vardır.

AKNETRENT, gebelikte kesinlikle kontrendikedir.

İzotretinoine maruz kalma ile ilişkili fetal kusurlar merkezi sinir sistemi anomalileri (beyinde ödem, serebellar malformasyonlar/anormallikler, mikrosefali), yüz şekil bozuklukları, yarı damak, dış kulak anormallikleri (dış kulağın olmaması, küçük ya da olmayan dış ses kanalları), göz anormallikleri (mikroftalmi), kardiyovasküler anormallikler (Fallot tetralojisi, büyük damarların transpozisyonu, septal defektler gibi konotrunkal kusurlar), timüs bezi anormalliği ve paratiroid bezi anormalliklerini içerir. Aynı zamanda kendiliğinden çocuk düşürme insidansında bir artış vardır.

AKNETRENT ile tedavi sırasında hamilelik görülürse, tedavi derhal kesilmeli ve teratoloji değerlendirmesinde uzman bir hekime başvurulup tavsiye alınmalıdır.

Laktasyon Dönemi

İzotretinoinin anne sütüne geçip geçmediği bilinmemekle birlikte oldukça lipofilik olması nedeniyle insan sütüne geçme olasılığı yüksektir. Annedeki ve maruz kalacak çocuktaki advers etki potansiyeli nedeniyle, emzirme döneminde AKNETRENT kullanımı kontrendikedir.

Üreme Yeteneği (Fertilite)

Siçanlarda, gonadal fonksiyonlarda, fertilite, gebelik oranı, gebelik veya parturisyon üzerinde, izotretinoin'in 2, 8 veya 32 mg/kg/gün (toplam vücut yüzey alanının normalizasyonu sonrasında önerilen klinik dozun (1.0 mg/kg/gün) sırasıyla, 0.3, 1.3 veya 5.3 katı) dozlarında advers etkiler oluşmamıştır.

Köpeklerde, 20 veya 60 mg/kg/gün dozlarda yaklaşık 30 hafta süresince (toplam vücut yüzey alanının normalizasyonu sonrasında önerilen klinik dozun (1.0 mg/kg/gün) sırasıyla, 10 veya 30 katı) testislerde atrofi kaydedilmiştir. Genel olarak, spermatojenin kaydadeğer depresyonuna dair mikroskopik kanıt mevcuttur. Ancak incelenen tüm testlerde bazı spermelerde mevcuttur ve hiçbir örnekte tamamen atrofik tübülüs görülmemiştir. 66 erkek ile yürütülen çalışmalarda, oral izotretinoin ile tedavi altındaki nodüler akneli hastalardan 30'unda sayı açısından veya genital sistemdeki spermatozoaların spontan hareketleri açısından önemli bir değişiklik kaydedilmemiştir. Nodüler akne için izotretinoin terapisi gören 50 erkek ile yürütülen çalışmada (17–32 yaş arasında), genital sistemde hacim, sperm sayısı, toplam sperm hareketliliği, morfoloji ve seminal plazma fruktozu açısından önemli bir değişiklik gözlenmemiştir.

4.7. Araç ve Makine Kullanma Yeteneği Üzerindeki Etkiler

İzotretinoin terapisi sırasında bir kaç gece görüşünde azalma vakası görülmüş ve bu durum nadir olarak tedaviden sonra da devam etmiştir. Hastalar AKNETRENT tedavisi sırasında bu potansiyel problemten haberdar olmalı ve araç ya da makine kullanırken dikkatli olmaları konusunda uyarılmalıdırlar.

4.8. İstenmeyen Etkiler

Aşağıdaki istenmeyen etkiler, izotretinoin ile en yaygın olarak rapor edilmiş istenmeyen etkilerdir: cilt ve mukozanın kuruması ör: dudaklar, nazal mukozanın, burnun ve gözün kuruması. Yan etkilerin birçoğu yüksek doz vitamin A alanlardakilerle benzerdir.

İzotretinoin kullanımı ile ilişkili yan etkilerin bazıları dozla ilgilidir. Keilit ve hipertrigliseridemi genellikle doza bağımlıdır. Yan etkiler dozun değiştirilmesinden sonra ya da tedavinin kesilmesi ile tersinirdir; ancak bazıları tedavi kesildikten sonra da devam edebilir.

Sıklıkları belirlenmemiş olmakla birlikte karşılaşılabilecek yan etkiler aşağıdaki gibidir:

Tüm vücut: Vaskülit, sistemik hipersensitivite gibi alerjik reaksiyonlar, ödem, yorgunluk, lenfadenopati, kilo kaybı

Kardiyovasküler: Çarpıntı, taşikardi, vasküler trombotik hastalık, inme, sırt ağrısı, senkop, yüzde kızarma (flushing)

Endokrin/metabolik: Hipertrigliseridemi (%25), kan şekeri düzeylerinde değişiklikler, HDL artışı

Gastrointestinal: İnflamatuvar barsak hastalığı, hepatit, pankreatit, dişeti kanamaları ve inflamasyon, kolit, özofajit/özofajial ülserasyon, ileit, bulantı, diğer spesifik olmayan gastrointestinal semptomlar

Hematolojik: Alerjik reaksiyonlar, anemi, trombositopeni, nötropeni, agranülositoz, piyojenik granülom

Kas-iskelet: Hiperostoz, ligament ve tendon kalsifikasyonu, prematür epifizyal kapanma, kemik mineral yoğunluğunda azalma, bazen şiddetli olabilen sırt ağrısı, miyalji ve artalji gibi kas-iskelet sistemi semptomları, geçici sırt ağrısı (padiyatrik hastalarda %29), artritis, tendonit, diğer tip kemik abnormaliteleri, rabdomiyaliz (nadir)

Nörolojik: Psödötümör serebri, sersemleme, uyuklama, baş ağrısı, uykusuzluk, letarji, malazi, sinirlilik, parestezi, nöbet, zayıflık

Psikiyatrik: İntihar düşüncesi ve girişimi, depresyon, psikoz, agresyon, saldırgan davranışlar, duygusal dengesizlik

Üreme sistemi: Abnormal menstrasyon

Solunum: Bronkospazm (astım öyküsü ile birlikte ya da değil), solunum yolu infeksiyonları, ses değişiklikleri, Wegener's granulomatoz

Cilt ve ekleri: Akne fulminans, alopesi, morluklar, keilit (dudaklarda kuruluk), ağız kuruluğu, burun kuruluğu, cilt kuruluğu, epitaksi, eruptif ksantomlar, kızarıklık, ciltte hassasiyet, saç abnormaliteleri, hirsutizm, hiper- ve hipopigmentasyon, infeksiyonlar (yaygın herpes simpleks), tırnak distrofisi, avuç içi ve tabanlarda soyulma, kaşıntı, kızarıklık (fasiyal eritem, sebora ve ekzama dahil), güneş yanıklarında artma, terleme, ürtiker, yara iyileşmesinde anormallik

Özel duyular:

İşitme: Duyma bozukluğu, kulak çınlaması

Görme: Korneal opasite, gece görüşünün azalması, katarakt, göz kapağı inflamasyonu, renk görme bozuklukları, konjonktivit, göz kuruluğu, keratit, optik nörit, fotofobi, görme bozukluğu.

Üriner sistem: Glomerulonefrit, spesifik olmayan ürogenital bulgular

Laboratuvar bulguları: Plazma trigliseritlerinde yükselme, serum yüksek dansiteli lipoproteinlerinde azalma (HDL), tedavi süresince serum kolesterol düzeylerinde artış, alkali fosfataz artışı SGOT (AST), SGPT (ALT), GGTP ya da LDH

Kırmızı kan hücrelerinde azalma, beyaz kan hücrelerinde azalma (şiddetli nötropeni ve nadiren agranülositoz), sedimentasyon hızında yükselme, platelet miktarında artış, trombositopeni

4.9. Doz Aşımı ve Tedavisi

Belirti ve semptomlar: İzotretinoin bir A vitamini türevidir. İzotretinoinin akut toksisitesi düşük de olsa, kazara doz aşımı gibi durumlarda hipervitaminoz A işaretleri görülebilir. Akut vitamin A toksisitesinin belirtileri baş ağrısı, bulantı ya da kusma, yüzde kızarma, karın ağrısı, ataksi, sersemleme, tahriş ve kaşıntıdır. İzotretinoin ile kazara ya da kasıtlı doz aşımının işaretleri ve semptomları muhtemelen aynı olacaktır.

Tedavi: Bu semptomların tersinir olduğu ve tedaviye gerek olmaksızın kaybolacağı beklenmektedir. Tüm belirti ve semptomlar geçicidir.

İzotretinoin her dozda ciddi doğum defektlerine neden olur. Çocuk doğurma çağındaki kadınlarda doz aşımı durumunda hamilelik bertaraf edilmelidir. Hamile olmayan hastalar da en az bir ay için gebe kalmamaları ve kontraseptif kullanmaları konusunda uyarılmalıdırlar. İzotretinoin ile doz aşımı olan erkeklerde de semende izotretinoin bulunacağından 30 gün süreyle hamilelik riskinin önlenmesi için kondom kullanılmalıdır. Yine aşırı doz durumunda 30 gün süresince kan verilmemelidir

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLERİ

5.1. Farmakodinamik Özellikleri

Farmakoterapötik grubu: Akne tedavisinde kullanılan retinoidler

ATC kodu: D10BA01

İzotretinoin bir retinoid olup, all-trans retinoik asitin (tretinoin) bir steroizomeridir. İzotretinoinin mutlak etki mekanizması henüz detaylı olarak açıklanmamış olmakla birlikte 0.5-1.0 mg/kg/gün dozlarında verildiğinde, şiddetli aknenin klinik görüntüsündeki iyileşmenin sebaköz bez (yağ bezi) aktivitesinin baskılanması ile sebum üretiminin azalması ve yağ bezlerinin boyutunda histolojik olarak gösterilmiş azalma ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Sebum sekresyonunun azalması geçicidir ve izotretinoin ve dozu ve tedavi süresine bağlıdır. Bununla birlikte, izotretinoinin dermal anti-enflamatuar etkisi de saptanmıştır.

Pilosebaköz biriminin epitelyum zarının hiperkornifikasyonu komositlerin kanala geçmemesine keratin ve fazla sebum ile bloke edilmesine yol açar. Bunu komedon ve son olarak iltihaplı lezyonların oluşumu izler. İzotretinoin, sebositlerin proliferasyonunu inhibe eder ve akne düzenlenmiş farklılaşma programını değiştirmek yoluyla etki gösterir. Sebum, Propionibacterium aknelerinin büyümesi için bir ana substrattır, bundan dolayı azalmış sebum üretimi kanalın bakteriyel kolonizasyonunu inhibe eder.

5.2. Farmakokinetik Özellikleri

Absorpsiyon:

İzotretinoin yüksek lipofilitesi nedeniyle yağlı yemeklerle birlikte verildiğinde absorpsiyonu güçlenmektedir. Açlık ve tokluk şartlarında yapılan bir çalışmada, izotretinoinin hem C_{maks} hem de EAA değerleri, açlık durumuna göre yüksek oranda yağlı yiyeceklerle birlikte alanlarda iki kattan yüksek değerlere ulaşmıştır. Eliminasyon yarı ömrünün değişmediği görülmüştür. Bu durum yiyeceklerin ilacın dispozisyonunu

değiştirmeden biyoyararlanımını arttırdığını göstermektedir. T_{maks} da yiyeceklerle birlikte artmaktadır. Bu nedenle her zaman yiyeceklerle birlikte alınmalıdır.

İzotretinoinin insanda kullanımı için bir intravenöz preparasyonu bulunmadığından, izotretinoinin mutlak biyoyararlanımı saptanmamıştır ancak köpeklerde yapılan çalışmalardan elde edilen ekstrapolasyon, oldukça düşük ve değişken sistemik bir biyoyararlanımı ortaya koymaktadır.

Nodüler akneli hastalarla sağlıklı bireyler karşılaştırıldığında izotretinoin farmakokinetiği açısından farklılık yoktur.

Dağılım:

İzotretinoin başlıca albumine olmak üzere (%99.9) plazma proteinlerine yüksek oranda bağlanır. İzotretinoinin insanlardaki dağılım hacmi, insanlar için bir intravenöz preparasyonunun olmamasından dolayı belirlenememiştir. İnsanlar üzerinde izotretinoinin dokulara dağılımını gösteren çok az bilgi bulunmaktadır. Epidermisteki izotretinoin konsantrasyonları serumda olanın sadece yarısıdır. İzotretinoinin kırmızı kan hücrelerine zayıf penetrasyonundan dolayı, plazma konsantrasyonları tüm kanda olanın 1.7 katıdır.

Metabolizma:

İzotretinoinin oral alımını takiben plazmada en az üç ana metabolit tanımlanmıştır: 4-okso-izotretinoin, retinoik asit (tretinoin) ve 4-okso retinoik asit (4-okso-tretinoin). Retinoik asit ve 13-cis retinoik asit geometrik izomerlerdir ve reversibl interkonversiyon göstermektedir. Bir izomerin uygulanması diğerini artırır. İzotretinoin ayrıca irreversibl olarak 4-okso izotretinoine okside olur.

80 mg izotretinoin oral dozundan sonra, yiyeceklerle birlikte verildiğinde metabolit oluşumunun aç karnına uygulanmaya göre arttığı gözlenmiştir.

Tüm metabolitler çeşitli in vitro testlerde biyolojik retinoid aktivite göstermiştir. Buna karşılık bu modellerin klinik anlamlılığı bilinmemektedir. 18 yaş üstü kistik akneli hastalar, tekrarlanan dozlar sonrasında kararlı duruma göre izotretinoine göre 4-okso izotretinoine 3.4 kat daha fazla maruz kalmışlardır. 4-okso-izotretinoinin izotretinoin aktivitesine önemli bir katkıda bulunduğu bir klinik çalışmada gösterilmiştir (izotretinoin ve tretinoinin plazma seviyelerinde bir etkisi olmaksızın sebum salgılama oranında azalma). Diğer minör metabolitler glukuronid konjugatlarını içermektedir.

İn vitro çalışmalarda P450 enzimlerinden 2C8, 2C9, 3A4 ve 2B6'nın izotretinoin metabolizmasından sorumlu başlıca izoformlar olduğu saptanmıştır.

İzotretinoin ve tretinoin (all-trans retinoik asit) tersinir olarak metabolize olur (birbirine dönüşebilir) ve tretinoin metabolizması bundan dolayı izotretinoininki ile bağlantılıdır. İzotretinoin dozunun %20-30'unun izomerizasyon ile metabolize olduğu düşünülmektedir. Enterohepatik dolaşım, izotretinoinin erkeklerdeki farmakokinetiği üzerinde önemli bir rol oynayabilmektedir. İn vitro metabolizma çalışmaları, bir kaç CYP enziminin izotretinoinin 4-okso-tretinoin ve tretinoine metabolize olmasında rol oynadığını göstermiştir. Tek bir

izoyapı baskın bir role sahip görünmemektedir. İzotretinoin ve metabolitleri CYP aktivitesini önemli şekilde etkilemez.

Eliminasyon:

80 mg izotretinoin oral dozundan sonra sıvı süspansiyon izotretinoin yarılanma ömrü 90 saat olmuştur. Radyoaktif işaretli izotretinoinin oral alımını takiben, idrar ve dışkıda yaklaşık olarak eşit miktarlarda doz değişmeden atılmıştır. 74 sağlıklı yetişkin bireye tek doz 80 mg izotretinoin oral yolla uygulandıktan sonra $t_{1/2}$ sırasıyla izotretinoin 21, 4-okso-izotretinoin 24 olmuştur.

İzotretinoin bir fizyolojik retinoiddir ve izotretinoin terapisinin bitimini takiben endojen retinoid konsantrasyonlarına yaklaşık olarak iki hafta içinde ulaşılır.

Özel hasta popülasyonlarında farmakokinetik

Pediyatrik hastalar: Yapılan tek ve çoklu doz çalışmalarında pediyatrik hastalarla yetişkin hastalar karşılaştırıldığında izotretinoin farmakokinetiği istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemiştir.

Karaciğer ve böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda farmakokinetik:

İzotretinoin, karaciğer bozukluğu olan hastalarda kontrendike olduğundan, bu hasta grubunda izotretinoin kinetiği üzerine sınırlı bilgi bulunmaktadır. Böbrek yetmezliği izotretinoinin ya da 4-okso-izotretinoinin plazma kleransını önemli bir şekilde düşürmez.

5.3. Klinik Öncesi Güvenilirlik Verileri

Erkek ve dişi Fischer 344 sıçanlarına oral olarak 8 ya da 32 mg/kg/gün (insanda önerilen klinik doz 1.0 mg/kg/gün dozunun total vücut yüzeyine göre normalizasyonundan sonra sırasıyla 1.3 ila 5.3 katı) dozunda 18 aydan daha fazla süre verilmesiyle kontrol grubuna göre feokromastoma insidansında doza bağlı artış görülmüştür. Adrenal medular hiperplazi insidansı da her iki cinsiyet için yüksek dozlarda artmıştır. Yüksek düzeylerle ilgili olarak erkek Fischer 344 sıçanlarda spontan olarak ortaya çıkan feokromastomalar bu tümör için belirsiz bir modeldir.

Ames testi, İzotretinoin ile iki laboratuarda yürütülmüştür. Laboratuvarların birinden elde edilen sonuçlar olumsuz iken, ikincisinden elde edilenler; miktar tayininin metabolitik aktivasyon ile elde edildiği zamanki S. Typhimurium TA 100'de kaydedilen hafif pozitifdir. Doza bağlı cevap etkisi görülmemiştir ve diğer tüm suşlar negatiftir. Ek olarak, genotoksititeyi değerlendirmek üzere yapılan diğer testlerin tümü (Çin hamsteri hücre miktar tayini, fare mikroçekirdek testi, S. Cervisiae D7 miktar tayini, insan türevli lenfositlerle klastogenez in-vitro miktar tayini) negatiftir.

Sıçanlarda, gonadal fonksiyonlarda, fertilité, gebelik oranı, gebelik veya parturisyon üzerinde, izotretinoin'in 2, 8 veya 32 mg/kg /gün (toplam vücut yüzey alanının normalizasyonu sonrasında önerilen klinik dozun (1.0 mg/kg/gün) sırasıyla, 0.3, 1.3 veya 5.3 katları) dozlarında advers etkiler oluşmamıştır.

Köpeklerde, 20 veya 60 mg/kg/gün dozlarda yaklaşık 30 hafta süresince (toplam vücut yüzey alanının normalizasyonu sonrasında önerilen klinik dozun (1.0 mg/kg/gün) sırasıyla, 10 veya 30 katı) testislerde atrofi kaydedilmiştir. Genel olarak, spermatojenin kayda değer depresyonuna dair mikroskopik kanıt mevcuttur. Ancak incelenen tüm testlerde bazı spermelerde mevcuttur ve hiçbir örnekte tamamen atrofik tübülüs görülmemiştir. 66 erkek ile yürütülen çalışmalarda, oral izotretinoin ile tedavi altındaki nodüler akneli hastalardan 30'unda sayı açısından veya genital sistemdeki spermatozoaların spontane hareketleri açısından önemli bir değişiklik kaydedilmemiştir. Nodüler akne için izotretinoin terapisi gören 50 erkek ile yürütülen çalışmada (17–32 yaş arasında), genital sistemde hacim, sperm sayısı, toplam sperm hareketliliği, morfoloji ve seminal plazma fruktozu açısından önemli bir değişiklik gözlenmemiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLERİ

6.1. Yardımcı Maddelerin Listesi

Rafine soya yağı, sarı balmumu, hidrojenlenmiş soya yağı, kısmen hidrojenlenen soya yağı
Jelatin kapsül içeriği: Jelatin, gliserol (%99.5), titanyum dioksit (E 171), kırmızı demir oksit (E 172), sarı demir oksit (E 172)

6.2. Geçimsizlikler

Bilinen herhangi bir geçimsizliği yoktur.

6.3. Raf Ömrü

3 yıldır.

6.4. Özel Saklama Önlemleri

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında, ışıktan ve nemden korunarak, orijinal ambalajında saklanmalıdır.

6.5. Ambalajın Yapısı ve İçeriği

Ambalajın yapısı: PVC/PE/PVDC/Alu blister

AKNETRENT 10 mg Yumuşak Jelatin Kapsül, 30 jelatin kapsül içeren blister ambalajda, karton kutuda sunulmaktadır.

6.6. Kullanıma Hazırlama ve İmha Talimatları

Özel bir gereklilik yoktur.

7. RUHSAT SAHİBİ

Recordati İlaç San. ve Tic. A. Ş.
Doğan Araslı Cad. No:219
34510 Esenyurt/İSTANBUL
Tel : 0212 620 28 50
Faks : 0212 596 20 65

8. RUHSAT NUMARASI

125/89

9. RUHSAT TARİHİ

30.10.2008

10. KÜB'ÜN REVİZYON TARİHİ

01.10.2009