

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

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

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ZORETANİN 10 mg yumuşak jelatin kapsül

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her bir yumuşak jelatin kapsül 10 mg izotretinoin içerir.

Yardımcı maddeler:

Soya yağı 132,8 mg
Kısmen hidrojenize soya yağı..... 7,7 mg
Sorbitol çözeltisi %70 (kristalize olmayan)... 5,31 mg
Ponceau 4R (cochineal red A) 0,0026 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Yumuşak jelatin kapsül

Sarı / portakal renkli opak viskoz sıvı içeren, açık menekşe renkli, oblong yumuşak jelatin kapsüllerdir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

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

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Kullanıma İlişkin Uyarılar:

1. Tedaviye, bir sonraki normal adet döneminin ikinci veya üçüncü gününden önce başlanmamalıdır.
2. Tedaviye başlanmadan önceki iki hafta içinde negatif gebelik testi sonucu alınmalıdır. (Tedavi sırasında her ay gebelik testlerinin yapılması tavsiye edilir.)
3. ZORETANİN tedavisine başlamadan önce, hekim, gebe kalma potansiyeli bulunan hastalara, alınacak önlemler, çok ağır fetal malformasyon riski ve ZORETANİN tedavisi sırasında veya tedavi kesildikten sonraki bir ay içinde gebe kalmanın muhtemel sonuçları hakkında sözlü ve yazılı bilgi vermelidir.
4. Aynı etkili ve kesintisiz gebelik önleyici tedbirler, araya giren süre ne kadar uzun olursa olsun, tedavinin tekrarlandığı her sefer alınmalı ve tedaviden sonra bir ay devam etmelidir.
5. Hasta, bu önlemlere rağmen, ZORETANİN tedavisi sırasında veya tedavi bırakıldıktan sonraki

bir ay içinde gebe kaldığı takdirde, fetusta ağır bir malformasyonun görülme riski çok yüksektir (örneğin, eksensefali).

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Standart doz

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

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

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

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

İntoleransı olan hastalar

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

Uygulama şekli:

Kapsüller yemeklerle birlikte günde bir veya iki kez alınmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Böbrek yetmezliği:

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

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer yetmezliğinde kullanımı kontrendikedir.

Pediyatrik popülasyon:

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

Geriatrik popülasyon:

Doz ayarlaması gerekli değildir.

4.3. Kontrendikasyonlar

ZORETANİN aşağıdaki durumlarda kontrendikedir:

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

4.4.Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Teratojenik etkiler

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

ZORETANİN, aşağıdaki durumlarda kesinlikle kontrendikedir:

- Gebe kadınlarda
- Gebelik Önleme Programının tüm koşulları yerine getirilmediği sürece gebe kalma potansiyeli bulunan kadınlarda

Gebelik Önleme Programı

Bu ilaç TERATOJENİKTİR.

İzotretinooin Gebelik Önleme Programının tüm koşulları yerine getirilmediği sürece gebe kalma potansiyeli bulunan kadınlarda kontrendikedir.

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

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

Reçete eden hekim aşağıdakilerden emin olmalıdır:

- Hastanın, yeterli derecede anladığını teyit etmesi de dahil olmak üzere, yukarıda listelenen gebeliği önleme koşullarına uygun olduğundan
- Hastanın, yukarıda sözü edilen koşulları kabul ettiğinden
- Hastanın, bir yüksek etkili kontrasepsiyon yöntemi (örneğin kullanıcı bağımsız bir yöntem) ya da kullanıcı bağımlı iki tamamlayıcı kontrasepsiyon yöntemini, tedaviye başlamadan en az bir ay önce kullanmış olduğundan ve tedavi sırasında ve tedavinin kesilmesinden sonraki en az bir ay süresince sürekli ve doğru olarak etkili kontrasepsiyon kullanmaya devam ediyor olduğundan.
- Tedavi öncesinde, süresince ve tedavinin kesilmesini takiben bir ay boyunca negatif gebelik testi sonucu alındığından (Gebelik testinin gün ve sonuçları belgelenmelidir)

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

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

Kontrasepsiyon

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

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

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

Gebelik testi

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

Tedaviye başlamadan önce

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

Tedavinin takibi

Düzenli aralıklarla, tercihen ayda bir takip için hekime başvurulmalıdır. Hastanın cinsel aktivitesi, son menstrüel öyküsü (anormal menstrüasyon, kaçırılan periyod ve amenore) ve kontrasepsiyon yöntemi göz önünde bulundurularak, medikal olarak denetlenmiş gebelik testlerine aylık olarak tekrarlanan şekilde ihtiyaç olup olmadığı lokal deneyimlere göre belirlenmelidir. Hekime takip için başvurulduğunda gerekli görülürse gebelik testi, hekime başvurulduğu gün veya başvurulmadan üç gün öncesinde gerçekleştirilmelidir.

Tedavi bitimi

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

Reçeteleme ve dağıtım kısıtlamaları

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar için ZORETANİN'in reçete edilme süresi, gebelik testi ve izleme dahil olmak üzere düzenli takipleri desteklemek için ideal olarak 30 gün ile sınırlanmalıdır. Tercihen, gebelik testi, reçetenin yazılması ve ZORETANİN'in verilmesi aynı günde yapılmalıdır.

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

Erkek hastalar

Mevcut veriler, ZORETANİN alan hastaların semenindeki maternal maruziyet seviyesinin, ZORETANİN'in teratojenik etkileri ile ilişkilendirmeye yeterli büyüklükte olmadığını göstermektedir. Erkek hastalara, ilaçlarını kimseyle, özellikle kadınlarla, paylaşmamaları konusu hatırlatılmalıdır.

Ek önlemler

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

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

ZORETANİN ile tedavi edilmiş kadın ve erkek hastalar, tedavi sırasında ve tedavinin bitiminden bir ay içerisinde kan bağışı yapamazlar.

Eğitim materyali

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

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

Psikiyatrik hastalıklar

Izotretinoin ile tedavi edilen hastalarda depresyon, şiddetlenmiş depresyon, anksiyete, agresif eğilimler, duygudurum değişiklikleri, psikotik belirtiler ve çok nadiren intihar düşüncesi, intihar girişimleri ve intihar bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8). Depresyon öyküsü olan hastalarda özel dikkat gösterilmeli ve tüm hastalar, depresyon belirtileri açısından izlenmeli ve gerekirse uygun tedaviye yönlendirilmelidirler. Bununla birlikte, semptomları hafifletmek izotretinoinin kesilmesi yetersiz olabilir ve bu sebeple psikiyatrik ve psikolojik değerlendirme gerekebilir.

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

Deri ve subkütanöz doku hastalıkları

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

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

Atipik bölgelerde hipertrofik kalıcı yara izi ve daha nadiren tedavi bölgelerinde hiper veya hipo pigmentasyon riski taşıdıklarından agresif kimyasal dermabrazyon ve kütanöz lazer tedavisi,

ZORETANİN tedavisi sırasında ve tedaviden sonra 5-6 ay süresince kullanılmamalıdır. Epidermal stripping riski taşıması nedeniyle ZORETANİN tedavisi sırasında ve tedaviden sonra 6 ay süreyle ağdalı epilasyon uygulanmamalıdır.

Lokal tahriş artabileceğinden, ZORETANİN'in topikal keratolitik veya eksfoliyatif akne karşıtı ajanlarla birlikte kullanılması engellenmelidir.

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

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

Alerjik reaksiyonlar

Anafilaktik reaksiyonlar nadiren raporlanmıştır, bazı durumlarda topikal retinoid maruziyeti sonrasında görülmüştür. Seyrek olarak alerjik kütanöz reaksiyonlar bildirilmiştir. Çoğu zaman kol ve bacaklar ve ekstremiteler bölümlerin purpurası (çürükler ve kırmızı lekeler) ile şiddetli alerjik vaskülit vakaları bildirilmiştir. Şiddetli alerjik reaksiyonlar tedavinin kesilmesini ve dikkatli izlemeyi gerektirebilir.

Göz bozuklukları

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

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

Kas-iskelet ve eklem dokusu hastalıkları

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

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

Selim intrakraniyal hipertansiyon

Selim intrakraniyal hipertansiyon vakaları bildirilmiş, bunların bazılarında tetrasiklinlerle birlikte kullanım söz konusudur (Bkz. 4.3 Kontrendikasyonlar ve Bkz. 4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler

ve diğer etkileşim şekilleri). Selim intrakraniyal hipertansiyonun işaret ve belirtileri, baş ağrısı, mide bulantısı ve kusma, görme sıkıntısı ve papila ödemi içermektedir. Selim intrakraniyal hipertansiyon gelişen hastalar, ZORETANİN tedavisi hemen kesmelidir.

Hepatobiliyer hastalıklar

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

Renal yetmezlik

Renal yetmezlik ve renal bozukluk, izotretinoinin farmakokinetiklerini etkilememektedir. Bu nedenle, ZORETANİN renal yetmezliği olan hastalara verilebilir. Ancak, hastaların tedaviye düşük doz ile başlaması ve dozun tolere edilebilen maksimum dozlara titrasyonu tavsiye edilmektedir (Bkz.4.2. Pozoloji ve uygulama şekli; Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler).

Lipid metabolizması

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

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

Gastrointestinal hastalıklar

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

Yüksek riskli hastalar

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

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

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Pediyatrik popülasyon

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

Fruktoz intoleransı

ZORETANİN, %70 sorbitol solusyonü (kristalize olmayan) içerir. Nadir kalıtsal früktoz intolerans problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

ZORETANİN, soya yağı ve hidrojenize soya yağı içermektedir. Eğer fıstık ya da soya yağına alerjiniz varsa ZORETANİN kullanmayınız.

ZORETANİN içinde azo renklendirici ponceau 4R kırmızı bulunmaktadır. Alerjik reaksiyonlara sebep olabilir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

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

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

Lokal tahriş artabileceğinden, ZORETANİN'in topikal keratolitik veya eksfoliyatif akne karşıtı ajanlarla birlikte kullanılması engellenmelidir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Pediyatrik popülasyon:

ZORETANİN'in 12 yaşından küçük pediyatrik hastalarda kullanımı çalışılmamıştır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

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

Oral yolla uygulanan retinoidler konjenital anormalliklerle ilişkilendirilmiştir.

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: X

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

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

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

Gebelik dönemi

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

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

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

Laktasyon dönemi

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

Üreme yeteneği/ Fertilite

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

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

ZORETANİN'in, araç veya makine kullanımını üzerine potansiyel etkisi olabilir.

ZORETANİN tedavisi sırasında ve tedavi kesildikten sonra gece görüşünde azalma olmuştur. Bazı hastalarda bu durumun başlaması ani olduğundan, hastalar bu potansiyel problem hakkında bilgilendirilmeli ve gece araç sürerken veya herhangi bir aracı kullanırken dikkatli olmaları konusunda uyarılmalıdırlar (Bkz. 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

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

4.8. İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profilinin özeti

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

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

Advers reaksiyonların tablo halinde listesi

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

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

Sistem Organ Sınıfı	Çok yaygın	Yaygın	Seyrek	Çok seyrek	Bilinmiyor*
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar				Gram pozitif mikroorganizmalara (<i>mukokutanöz</i>) bağlı lokal veya sistemik enfeksiyonlar.	
Kan ve lenf sistemi hastalıkları	Trombositopeni, anemi, trombositozis, kırmızı kan hücrelerinin sedimentasyon oranının yükselmesi	Nötropeni		Lenfadenopati	
Bağışıklık sistemi hastalıkları			Anafilaktik reaksiyonlar, aşırı duyarlılık, alerjik cilt reaksiyonları		
Metabolizma ve beslenme hastalıkları				Diyabet, hiperürisemi	
Psikiyatrik hastalıkları			Depresyon, şiddetlenmiş depresyon, agresif	İntihar, intihar girişimi, intihar düşüncesi,	

			eğilimler, anksiyete, duygudur değişiklikleri	psikotik bozukluk, anormal davranış	
Sinir sistemi hastalıkları		Baş ağrısı,		Selim intrakranial hipertansiyon, nöbetler, bitkinlik, baş dönmesi	
Göz hastalıkları	Blefarit, konjunktivit, göz kuruluğu, göz iritasyonu			Papilla ödemi (selim intrakraniyal hipertansiyon semptomu olarak), katarakt, renk körlüğü, kontakt lens intoleransı, kornea opasitesi, gece görüşünün azalması, keratit, fotofobi, görme bozuklukları, bulanık görme	
Kulak ve iç kulak hastalıkları				İşitme bozukluğu	
Vasküler hastalıkları				Vaskülit (örn; Wegener granülomatozu , alerjik vaskülit)	
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları		Nazofarenjit, epistaksis, nazal kuruluk,		Bronkospazm (özellikle astım hastalarında), ses kısıklığı	
Gastrointestinal hastalıkları				İnflamatuvar bağırsak hastalığı, kolit, ileit, pankreatit, gastrointestinal hemoraji, hemorajik diyare, bulantı, boğaz	

				kuruluşu (bkz Bölüm 4.4)	
Hepato-bilier hastalıkları	Transaminaz değerlerinde artış (bkz. Bölüm 4.4)			Hepatit	
Deri ve deri altı doku hastalıkları	Pruritus, döküntülü eritem, dermatit, keilitis, ciltte kuruluk, bölgesel ekfoliasyon, deri hassasiyeti (friksiyonel travma riski)		Alopesi	Akne fulminans, akne alevlenmesi, eritem (yüzde), ekzantem, saç bozuklukları, hirsutizm, tırnak distrofisi, paronişi, fotosensitivite, piyojenik granülom, hiperpigmentasyon, terlemede artış	Eritema multiforme, Stevens-Johnson sendromu ve toksik epidermal nekroliz
Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları *	Artralji (eklem ağrısı), miyalji (kas ağrısı), sırt ağrısı (özellikle çocuklar ve adolesanlarda)			Artrit, (ligament ve tendonların kalsifikasyonu) epifiz, erken füzyon, hiperostosis, azalan kemik yoğunluğu, tendinit.	Rabdomiyoliz
Böbrek ve idrar yolu hastalıkları:				Glomerülonefrit	
Üreme sistemi ve meme hastalıkları					Erektile disfonksiyon ve azalmış libidoyu içeren seksüel bozukluk
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları				Granüllü doku oluşumunda artış, halsizlik	
Araştırmalar	Serum trigliserid düzeyinde artış, HDL'de azalma,	Kolesterol düzeyinde artış, kan glikozund		Serum kreatin fosfokinaz değerinde artış	

		a artış, hematüri ve proteüri			
--	--	--	--	--	--

* eldeki verilerden tahmin edilemiyor

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

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

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

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

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grubu: Sistemik akne tedavisi için retinoid

ATC kodu: D10BA01

Etki mekanizması

ZORETANİN'in etken maddesi olan izotretinoin, all-trans pozisyonunda olan retinoik asidin (tretinoin) bir stereoizomeridir. ZORETANİN'in kesin etki mekanizmasının ayrıntıları henüz bilinmemektedir ancak şiddetli aknenin klinik tablosunda gözlenen iyileşme, yağ bezi aktivitesinin baskılanması ve histolojik olarak yağ bezlerinde görülen küçülmeye ilişkilidir. Ayrıca izotretinoinin dermal antienflamatuar etkisi de kanıtlanmıştır.

Klinik etkililik ve güvenilirlik

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

5.2. Farmakokinetik özellikler

Emilim:

İzotretinoinin gastrointestinal sistemden emilimi değişken ve terapötik aralık boyunca dozla orantılıdır. Mutlak biyoyararlanımı henüz bilinmemektedir çünkü bu madde insanlarda intravenöz

olarak kullanıma uygun değildir. Bununla beraber köpeklerde yapılan çalışmaların ekstrapolasyonu sistemik biyoyararlanımın oldukça düşük ve değişken düzeyde olduğunu göstermektedir. İzotretinoin besinlerle alındığında biyoyararlanımı açlığa kıyasla iki kat daha fazladır.

Dağılım:

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

Biyotransformasyon:

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

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

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

Eliminasyon:

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

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

Doğrusallık/ doğrusal olmayan durum:

Veri bulunmamaktadır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Karaciğer yetmezliği

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

Böbrek yetmezliği

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

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Akut toksisite

İzotretinoinin akut toksisitesi, çeşitli hayvan türlerinde belirlenmiştir. LD₅₀ yaklaşık olarak, tavşanlarda 2000 mg/kg, farelerde 3000 mg/kg ve sıçanlarda 4000 mg/kg'ın üzerinde olmuştur.

Kronik toksisite

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

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

Teratojenisite

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

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

Mutajenisite

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

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Soya yağı
DL-alfa-tokoferol
Disodyum edetat

Bütil hidroksianizol
Lipodan HP-100 (Grindsted PS 101 trigliserid)
Kısmen hidrojenize soya yağı, bırakılma noktası 42-44 °C
Balmumu, sarı
Granüle jelatin (sıgır jelatini)
Gliserol (%98-%101)
%70 sorbitol solüsyonu (kristalize olmayan)
Saf su
Ponceau 4R (cochineal kırmızı A)
Siyah demir oksit
Titanyum dioksit

6.2. Geçimsizlikler

Geçerli değil

6.3. Raf ömrü

36 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C altındaki oda sıcaklığında, kuru bir yerde ve ışıktan koruyarak saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

30 kapsüllük şeffaf PVC/PVDC Al. folyo blister ambalajlardadır.

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

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Teva İlaçları San. ve Tic. A.Ş.
Ümraniye/ İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI

122/20

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi : 27.03.2007

Ruhsat yenileme tarihi: 27.03.2012

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

-