

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Roaccutane 10 mg capsule moi

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

O capsulă conține isotretinoin 10 mg.

#### Excipienți cu efect cunoscut:

Conține ulei de soia (rafinat, hidrogenat și parțial hidrogenat) și sorbitol (E420).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Capsulă moale

Capsule ovale, opace, de culoare roșu-brun, imprimate cu "ROA 10", cu cerneală neagră.

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

Forme severe de acnee (cum este acnea nodulară sau conglobată sau acnea cu risc de cicatrizare permanentă), rezistentă la curele adecvate de tratament standard cu medicamente antibacteriene sistemice și la terapia topică.

#### 4.2 Doze și mod de administrare

##### Doze

Isotretinoin trebuie prescris numai de sau sub supravegherea medicilor cu experiență și care cunosc deplin riscurile terapiei cu retinoizi sistemici pentru tratamentul acneei severe cu isotretinoin și parametrii care trebuie monitorizați.

Capsulele trebuie luate cu alimente, o dată sau de două ori pe zi.

##### *Copii și adolescenți*

Roaccutane nu este indicat pentru tratamentul acneei prepubertate și nu este recomandat la pacienții cu vârsta mai mică de 12 ani din cauza lipsei datelor privind siguranța și eficacitatea.

##### *Adulți inclusiv adolescenți și vârstnici:*

Terapia cu isotretinoin trebuie începută cu o doză de 0,5 mg/kg/zi. Răspunsul terapeutic la isotretinoin și unele reacții adverse sunt dependente de doză și variază între pacienți. Aceasta necesită ajustarea individuală a dozei în timpul terapiei. Pentru majoritatea pacienților, dozele se situează între 0,5 -1,0 mg/kg/zi.

Remisia pe termen lung și ratele de recădere sunt mai strâns legate de doza totală administrată decât de durata tratamentului sau de doza zilnică. S-a demonstrat că nu este de așteptat nici un beneficiu suplimentar substanțial peste doza de tratament cumulativă de 120-150 mg/kg. Durata tratamentului va depinde de doza zilnică individuală. O cură de tratament de 16-24 de săptămâni este în mod normal suficientă pentru obținerea remisiei.

La majoritatea pacienților, vindecarea completă a acneei este obținută cu o singură cură de tratament. În cazul unei recăderi clare, poate fi considerată încă o cură de terapie cu isotretinoin, utilizând aceeași doză zilnică și aceeași doză cumulativă de tratament. Deoarece o îmbunătățire ulterioară a acneei poate fi observată până la 8 săptămâni după întreruperea tratamentului, o următoare cură de tratament nu trebuie considerată până când nu s-a scurs cel puțin această perioadă.

#### *Pacienți cu insuficiență renală*

La pacienții cu insuficiență renală severă, tratamentul trebuie început cu o doză mai mică (de exemplu, 10 mg/zi). Doza trebuie apoi crescută până la 1 mg/kg/zi sau până când pacientul primește doza maximă tolerată (vezi pct. 4.4).

#### *Pacienți cu intoleranță*

La pacienții cu intoleranță severă la doza recomandată, tratamentul poate fi continuat cu o doză mai mică, cu consecințele unei terapii mai îndelungate și cu un risc mai mare de recădere. În scopul obținerii eficacității maxime posibile la acești pacienți, doza trebuie în mod normal continuată cu doza cea mai mare tolerată.

### **4.3 Contraindicații**

Isotretinoin este contraindicat la femeile gravide sau care alăptează (vezi pct. 4.6).

Isotretinoin este contraindicat la femeile cu potențial de fertilitate, în afara cazului în care toate condițiile programului de prevenție a sarcinii sunt îndeplinite (vezi pct. 4.4).

Isotretinoin este de asemenea contraindicat la pacienții cu hipersensibilitate la isotretinoin sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1. Roaccutane conține ulei de soia rafinat, ulei de soia parțial hidrogenat și ulei de soia hidrogenat. De aceea este contraindicat la pacienții alergici la arahide sau soia.

Isotretinoin este de asemenea contraindicat la pacienții

- Cu insuficiență hepatică
- Cu valori sangvine ale lipidelor excesiv de ridicate
- Cu hipervitaminoză A
- Care primesc tratament concomitent cu tetracicline (vezi pct. 4.5)

### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

#### **Efecte teratogene**

Roaccutane are un efect teratogen puternic la om, inducând o frecvență crescută de malformații congenitale severe și care pot pune în pericol viața.

#### **Roaccutane este strict contraindicat la:**

- Femeile gravide
- Femeile cu potențial fertil, în afara cazului în care toate condițiile programului de prevenție a sarcinii sunt îndeplinite

#### ***Programul de Prevenire a Sarcinii***

Acest medicament este TERATOGEN.

Isotretinoin este contraindicat la femeile cu potențial fertil, în afara cazului în care toate condițiile programului de prevenire a sarcinii sunt îndeplinite:

- Pacienta are acnee severă (cum este acneea nodulară sau conglobată, sau acneea cu risc de cicatrizare permanentă), rezistentă la curele adecvate de tratament standard cu medicamente antibacteriene sistemice și la terapia topică (vezi pct. 4.1 „Indicații terapeutice“).
- Potențialul pentru sarcină trebuie evaluat la toate pacientele.
- Pacienta înțelege riscul teratogen.
- Pacienta înțelege necesitatea urmării riguroase, lunare.
- Pacienta înțelege și acceptă necesitatea contracepției eficiente, fără întrerupere, 1 lună înainte de începerea tratamentului, pe durata tratamentului și timp de 1 lună după terminarea tratamentului. Trebuie utilizate cel puțin o metodă de contracepție cu eficacitate mare (și anume, o formă care nu depinde de utilizator) sau două metode complementare de contracepție care depind de utilizator.
- Circumstanțele individuale trebuie evaluate în fiecare caz, atunci când se alege metoda de contracepție și este necesară o implicare a pacientei în discuție, pentru a garanta angajamentul său și respectarea măsurilor alese.
- Chiar dacă are amenoree, pacienta trebuie să urmeze toate sfaturile privind contracepția eficientă.
- Pacienta este informată și înțelege consecințele potențiale asupra sarcinii și necesitatea unui consult rapid în cazul în care există un risc de apariție a sarcinii sau dacă este posibil ca ea să fie gravidă.
- Pacienta înțelege necesitatea și acceptă efectuarea de teste de sarcină înainte de inițierea tratamentului, în timpul tratamentului în mod ideal în fiecare lună și timp de 1 lună după terminarea tratamentului.
- Pacienta a confirmat că a înțeles riscurile și măsurile de precauție necesare, asociate cu utilizarea isotretinoin.

Aceste condiții se referă, de asemenea, și la femeile care nu sunt active sexual în prezent, în afara cazului în care medicul consideră că există motive care să indice că nu există niciun risc de sarcină.

Medicul prescriptor trebuie să se asigure că:

- Pacienta îndeplinește condițiile pentru prevenirea sarcinii listate mai sus, inclusiv confirmarea că aceasta are un nivel de înțelegere adecvat.
- Pacienta a fost înștiințată de condițiile menționate anterior.
- Pacienta înțelege că trebuie să utilizeze consecvent și corect o metodă de contracepție cu eficacitate mare (și anume, o formă care nu depinde de utilizator) sau două metode complementare de contracepție care depind de utilizator, timp de cel puțin 1 lună înainte de începerea tratamentului și continuă să utilizeze contracepția eficientă de-a lungul perioadei de tratament și pentru cel puțin încă 1 lună după întreruperea tratamentului.
- Au fost obținute rezultate negative ale testelor de sarcină efectuate înainte, în timpul tratamentului și timp de 1 lună după terminarea tratamentului. Datele și rezultatele testelor de sarcină trebuie să fie documentate.

Dacă apare sarcina la o femeie tratată cu isotretinoin, tratamentul trebuie întrerupt și pacienta trebuie îndrumată către medicul specialist sau cu experiență în teratologie, pentru evaluare și recomandări. Dacă apare sarcina după întreruperea tratamentului, rămâne riscul unor malformații severe și grave ale fătului. Riscul persistă până ce medicamentul a fost complet eliminat, respectiv o lună după întreruperea tratamentului.

## **Contracepția**

Pacientelor trebuie să li se furnizeze informații complete privind prevenirea sarcinii și sfaturi privind contracepția, dacă ele nu utilizează contracepția eficientă. Dacă medicul prescriptor nu este în măsură să furnizeze aceste informații, pacienta trebuie îndrumată către alți profesioniștii din domeniul sănătății.

Ca o cerință minimă, pacientele cu potențial fertil trebuie să utilizeze cel puțin o metodă de contracepție cu eficacitate mare (și anume, o formă care nu depinde de utilizator) sau două metode complementare de contracepție care depind de utilizator. Contracepția trebuie utilizată timp de cel puțin 1 lună înainte de

începerea tratamentului, pe durata tratamentului și continuată pentru cel puțin 1 lună după întreruperea tratamentului cu isotretinoin, chiar la paciente cu amenoree.

Circumstanțele individuale trebuie evaluate în fiecare caz, atunci când se alege metoda de contracepție și este necesară o implicare a pacientei în discuție, pentru a garanta angajamentul său și respectarea măsurilor alese.

### **Testarea sarcinii**

Conform practicii locale, se recomandă să se efectueze teste de sarcină supervizate medical, cu o sensibilitate minimă de 25 milioane UI/ml, conform schemei de mai jos.

#### Înainte de începerea tratamentului

La cel puțin o lună după ce pacienta a început să utilizeze contracepția și imediat (preferabil câteva zile) înainte de prima prescripție, pacienta trebuie să efectueze un test de sarcină supervizat medical. Acest test trebuie să confirme că pacienta nu este gravidă atunci când începe tratamentul cu isotretinoin.

#### Următoarele vizite medicale

Următoarele vizite medicale trebuie programate la intervale regulate, ideal lunar. Necesitatea testelor de sarcină repetate, supervizate medical, în fiecare lună, trebuie determinată conform practicii locale, inclusiv cu luarea în considerare a activității sexuale a pacientei, a istoricului recent al ciclului menstrual (cicluri menstruale anormale, perioade fără ciclu menstrual sau amenoree) și metoda de contracepție. Dacă este indicat, testele următoare de sarcină trebuie efectuate în ziua vizitei medicale sau cu 3 zile înainte de vizita la medic.

#### Terminarea tratamentului

La 1 lună după oprirea tratamentului, femeia trebuie să efectueze un test de sarcină final.

### **Restricții de prescriere și de eliberare**

Durata prescrierii de Roaccutane la femeile cu potențial fertil trebuie limitată, în mod ideal, la 30 de zile de tratament, pentru a sprijini urmărirea regulată, inclusiv testarea sarcinii și monitorizarea. În mod ideal, testarea sarcinii, emiterea prescripției medicale și eliberarea de Roaccutane trebuie să aibă loc în aceeași zi.

Această urmărire lunară va permite asigurarea faptului că se efectuează testarea regulată a sarcinii și monitorizarea și că pacienta nu este gravidă înainte de a i se administra următorul ciclu terapeutic.

### **Pacienți bărbați**

Datele disponibile sugerează că valoarea expunerii materne la spermatozoizii pacienților tratați cu Roaccutane nu are o magnitudine suficientă pentru a fi asociat cu efectele teratogene ale Roaccutane. Pacienților bărbați trebuie să li se reamintească că nu trebuie să împartă medicația lor cu nimeni, în mod special nu cu femei.

### **Precauții suplimentare**

Pacienții trebuie instruiți ca niciodată să nu dea acest medicament altei persoane și să returneze farmacistului, la sfârșitul tratamentului, orice capsule neutilizate.

Pacienții nu trebuie să doneze sânge în timpul tratamentului și timp de 1 lună după întreruperea tratamentului cu isotretinoin, din cauza riscului potențial asupra fătului la o primitoare de transfuzie gravidă.

### **Material educațional**

În scopul asistării medicilor, farmaciștilor și pacienților pentru evitarea expunerii fetale la isotretinoin, deținătorul autorizației de punere pe piață va furniza material educațional pentru reînțărirea atenționărilor despre teratogenitatea isotretinoin, pentru furnizarea de sfaturi privind contracepția înainte de începerea terapiei și, pentru a furniza informații privind necesitatea testării sarcinii.

Informații complete pentru pacient despre riscul teratogen și măsuri stricte de prevenire a sarcinii, așa cum sunt specificate în programul de prevenire a sarcinii trebuie acordate de medic tuturor pacienților, bărbați și femei.

### **Tulburări psihice**

La pacienții tratați cu isotretinoin au fost raportate depresie, depresie agravată, anxietate, tendințe agresive, modificări ale dispoziției, simptome psihotice și foarte rar ideea de suicid, tentativă de suicid și suicid (vezi pct. 4.8). O atenție specială trebuie acordată pacienților cu antecedente de depresie și toți pacienții trebuie monitorizați pentru semne de depresie și îndrumați pentru tratamentul adecvat, dacă este necesar. Cu toate acestea, întreruperea isotretinoin poate fi insuficientă pentru ameliorarea simptomelor și de aceea, poate fi necesară evaluarea ulterioară psihiatrică sau psihologică. Implicarea familiei sau prietenilor poate fi utilă pentru a identifica deteriorarea sănătății mentale.

### Tulburări cutanate și ale țesutului subcutanat

Exacerbarea acută a acnee este observată ocazional în timpul perioadei inițiale, dar aceasta scade cu continuarea tratamentului, de obicei în 7-10 zile și de obicei nu necesită ajustarea dozei.

Trebuie evitată expunerea la lumina solară intensă sau la radiații UV. Dacă este cazul, trebuie utilizat un produs pentru protecție solară cu un factor de protecție ridicat, cel puțin SPF 15.

Dermabraziunea chimică agresivă și tratamentul cutanat cu laser trebuie evitat la pacienții tratați cu isotretinoin, timp de 5-6 luni după terminarea tratamentului, datorită riscului de cicatrizare hipertrofică în zone atipice și mai rar hiper sau hipopigmentare post inflamatorie în zonele tratate. Depilarea cu ceară trebuie evitată la pacienții tratați cu isotretinoin pentru o perioadă de cel puțin 6 luni după tratament, datorită riscului distrugerii epidermei.

Administrarea simultană a isotretinoin cu agenți keratolitici topici sau agenți anti-acnee exfoliativi trebuie să fie evitată deoarece iritația locală poate crește (vezi pct. 4.5).

Pacienții trebuie sfătuiți să utilizeze de la începutul tratamentului un ulei sau cremă de hidratare a pielii și un balsam de buze, deoarece isotretinoin este posibil să producă uscăciunea pielii și a buzelor.

După punerea pe piață, au fost raportări de reacții cutanate severe asociate cu administrarea de Roaccutane (de exemplu eritem poliform (EP), sindrom Stevens-Johnson (SSJ) și necroliza epidermică toxică (NET)). Deoarece poate fi dificil ca aceste evenimente să se diferențieze de alte reacții cutanate care pot apărea (vezi pct. 4.8), pacienții trebuie informați cu privire la semne și simptome și monitorizați atent pentru reacțiile cutanate grave. Dacă este suspectată o reacție cutanată gravă, tratamentul cu isotretinoin trebuie întrerupt.

### Reacții alergice

Rareori au fost raportate reacții anafilactice, în unele cazuri după expunerea topică anterioară la retinoizi. Reacțiile cutanate alergice sunt raportate rareori. Au fost raportate cazuri severe de vasculită alergică, adesea însoțite de purpură (vânătăi și zone de culoare roșie) a extremităților și implicare extracutanată. Reacțiile alergice severe necesită întreruperea terapiei și monitorizare atentă.

### Tulburări oculare

Uscăciunea oculară, opacitatea corneană, vederea nocturnă scăzută și keratita se rezolvă de obicei după întreruperea tratamentului. Au fost raportate cazuri de uscăciune a ochilor care nu s-au rezolvat după întreruperea tratamentului. Uscăciunea oculară poate fi ameliorată prin aplicarea unui ulei ocular lubrifiant sau prin aplicarea terapiei de substituție a lacrimilor. Poate apare intoleranța la lentile de contact, ce poate face necesară purtarea ochelarilor de către pacient în timpul tratamentului.

De asemenea s-a raportat scăderea vederii nocturne și debutul la unii pacienți a fost brusc (vezi pct. 4.7). Pacienții care experimentează dificultăți vizuale trebuie să consulte un medic oftalmolog. Întreruperea tratamentului cu isotretinoin poate fi necesară.

### Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv

La pacienții tratați cu isotretinoin, în special la cei cu activitate fizică intensă, au fost raportate mialgie, artralgie și valori crescute ale creatinfosfokinazei serice (vezi pct. 4.8). În unele cazuri, aceasta poate avansa către rabdomioliză, care poate pune în pericol viața.

Modificări osoase incluzând închiderea prematură a epifizei, hiperostoză și calcifiere a tendoanelor și ligamentelor a fost observată după câțiva ani de administrare, la doze foarte mari, pentru tratarea tulburărilor de keratinizare. În general, nivelurile dozei, durata tratamentului și doza cumulativă totală la acești pacienți depășește cu mult dozele recomandate pentru tratamentul acneei.

La pacienții expuși la isotretinoin a fost raportată sacroiliita. La pacienții cu semne clinice de sacroiliită, pentru a diferenția sacroiliita de alte cauze ale durerii de spate, poate fi necesară evaluarea suplimentară, inclusiv modalități de imagistică, cum ar fi RMN. În cazurile raportate după punerea pe piață, sacroiliita s-a ameliorat după întreruperea tratamentului cu Roaccutane și tratament adecvat.

### Hipertensiunea intracraniană benignă

Au fost raportate cazuri de hipertensiune intracraniană benignă, dintre care unele au inclus utilizarea concomitentă a tetraciclinelor (vezi pct. 4.3 și 4.5). Semnele și simptomele hipertensiunii intracraniene benigne includ dureri de cap, greață și vomă, tulburări vizuale și edem papilar. Pacienții care dezvoltă hipertensiune intracraniană benignă trebuie să întrerupă imediat tratamentul cu isotretinoin.

### Tulburări hepatobiliare

Enzimele hepatice trebuie verificate înainte de tratament, o lună după începerea tratamentului și apoi, la intervale de trei luni, în afara cazului în care monitorizarea mai frecventă este indicată clinic. Au fost raportate creșteri tranzitorii și reversibile ale transaminazelor hepatice. În multe cazuri aceste modificări au fost în limite normale, iar valorile au revenit la nivelul normal în timpul tratamentului. Totuși, în cazul unor creșteri relevante clinic, persistente ale concentrațiilor transaminazei, reducerea dozei sau întreruperea tratamentului trebuie avută în vedere.

### Insuficiență renală

Insuficiența renală nu afectează farmacocinetica isotretinoin. De aceea, isotretinoin poate fi administrat la pacienții cu insuficiență renală. Totuși se recomandă ca pacienții să înceapă tratamentul cu o doză mică și aceasta să fie mărită până la doza maximă tolerată (vezi pct. 4.2).

### Metabolismul lipidic

Lipidele serice (valorile pe nemâncate) trebuie verificate înaintea tratamentului, o lună după începerea tratamentului și apoi, la intervale de trei luni, în afara cazului în care monitorizarea mai frecventă este indicată clinic. Valorile lipidice serice crescute revin de obicei la normal cu reducerea dozei sau întreruperea tratamentului și pot de asemenea să răspundă la măsuri de dietă.

Isotretinoin a fost asociat cu o creștere a concentrațiilor plasmatică ale trigliceridelor. Isotretinoin trebuie întrerupt dacă hipertrigliceridemia nu poate fi controlată la un nivel acceptabil sau dacă apar simptome de pancreatită (vezi pct. 4.8). Concentrații mai mari de 800 mg/dl sau 9 mmol/l sunt asociate uneori cu pancreatita acută, care poate fi fatală.

### Tulburări gastro-intestinale

Isotretinoin a fost asociat cu boala intestinală inflamatorie (inclusiv ileita regională), la pacienți fără antecedente de tulburări intestinale. Pacienții cu diaree severă (hemoragică) trebuie să întrerupă imediat utilizarea isotretinoin.

### Pacienți cu risc crescut

La pacienții cu diabet, obezitate, alcoolism sau cu o tulburare metabolică lipidică care urmează un tratament cu isotretinoin, pot fi necesare verificări mai frecvente ale valorilor serice de lipide și/sau glucoză sanguină. În timpul terapiei cu isotretinoin au fost raportate valori crescute ale glicemiei pe nemâncate și noi cazuri de diabet.

#### Excipienți

Acest medicament conține 2,00 mg – 3,05 mg sorbitol (E420) per fiecare capsulă de 10 mg.

Efectul aditiv al administrării concomitente a medicamentelor conținând fructoză (sau sorbitol) și ingestie alimentară de fructoză (sau sorbitol) trebuie luate în considerare.

Conținutul de sorbitol din medicamentele cu administrare orală poate afecta biodisponibilitatea altor medicamente pentru administrare orală administrate concomitent.

#### **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

Pacienții nu trebuie să utilizeze vitamina A ca medicație concomitentă, din cauza riscului de dezvoltare a hipervitaminozei A.

La utilizarea concomitentă a isotretinoin și tetraciclone au fost raportate cazuri de hipertensiune intracraniană benignă (pseudotumor cerebri). De aceea, tratamentul concomitent cu tetraciclone trebuie evitat (vezi pct. 4.3 și pct. 4.4).

Trebuie evitată administrarea concomitentă a isotretinoin cu agenți antiacnee (de uz topic) keratolitici sau exfolianți deoarece poate crește iritația locală (vezi pct. 4.4).

#### **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

##### Sarcina

**Sarcina este o contraindicație absolută la tratamentul cu isotretinoin (vezi pct. 4.3). Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze metode de contracepție eficiente în timpul tratamentului și timp de o lună după tratament. Dacă în ciuda acestor precauții apare sarcina în timpul tratamentului cu isotretinoin sau în următoarea lună, există un risc crescut de malformații ale fătului severe și foarte severe.**

Malformațiile fătului asociate cu expunerea la isotretinoin includ anomalii ale sistemului nervos central (hidrocefalus, malformație cerebelară/anomalii, microcefalie), dismorfie facială, despicătura bolții palatine, anomalii ale urechii externe (absența urechii externe, canale auditorii externe mici sau absente), anomalii oculare (microftalmie), anomalii cardiovasculare (malformații conotruncale cum este tetralogia lui Fallot, transpoziția vaselor mari, defecte septale), anomalii ale timusului și anomalii ale glandei paratiroide. Există de asemenea o incidență crescută de avort spontan.

Dacă apare sarcina la o femeie tratată cu isotretinoin, tratamentul trebuie întrerupt, iar pacienta trebuie trimisă la medicul specialist sau experimentat în teratologie, pentru evaluare și sfătuire.

##### Alăptarea

Isotretinoin este puternic lipofil, de aceea este foarte posibilă trecerea isotretinoin în laptele uman. Din cauza potențialului de efecte adverse la mamă și la copilul expus, administrarea Roaccutane este contraindicată în timpul alăptării (vezi pct. 4.3).

##### Fertilitatea

În doze terapeutice, isotretinoin nu afectează numărul, motilitatea și morfologia spermatozoizilor și nu sunt puse în pericol formarea și dezvoltarea embrionului, în cazul utilizării de isotretinoin de către bărbați.

#### **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

Roaccutane poate avea o influență asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

În timpul terapiei cu isotretinoin au fost raportate un număr de cazuri de vedere nocturnă scăzută și, în cazuri rare, ele au persistat după terapie (vezi pct. 4.4 și pct. 4.8). Deoarece debutul la unii pacienți a fost brusc, pacienții trebuie sfătuiți referitor la această problemă potențială și avertizați să fie precauți când conduc vehicule sau folosesc utilaje.

Foarte rar au fost raportate somnolență, amețeli și tulburări de vedere. Pacienții trebuie să fie atenționați că, în cazul în care prezintă asemenea reacții adverse, nu trebuie să conducă și să folosească utilaje sau să ia parte la alte activități unde aceste simptome ar putea să îi pună pe ei sau pe alții în pericol.

#### 4.8 Reacții adverse

##### Rezumatul profilului de siguranță

Unele dintre aceste reacții adverse asociate cu utilizarea isotretinoin sunt legate de doză. Reacțiile adverse sunt în general reversibile după alterarea dozei sau întreruperea tratamentului, deși unele pot persista după ce tratamentul a fost oprit. Următoarele simptome sunt cele mai frecvente reacții adverse raportate cu isotretinoin: xerostomie, uscăciunea mucoaselor, de exemplu a buzelor, cheilită, a mucoasei nazale (epistaxis) și a ochilor, conjunctivită.

##### Prezentarea reacțiilor adverse sub formă de tabel

Frecvența evenimentelor adverse a fost calculată din datele culese dintr-un studiu clinic care a inclus 824 de pacienți și din datele de după punerea pe piață. Reacțiile adverse sunt prezentate mai jos conform clasificării MedDRA pe aparate, sisteme și organe (ASO) și în funcție de frecvență. Categoriile de frecvență sunt definite ca: foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ), frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ), mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10000$  și  $< 1/1000$ ), foarte rare ( $< 1/10000$ ), cu frecvență necunoscută (care nu pot fi estimate din datele disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

**Tabelul 1 Sumarul reacțiilor adverse apărute la pacienții tratați cu isotretinoin**

<b>Aparate, sisteme și organe</b>	<b>Foarte frecvente</b>	<b>Frecvente</b>	<b>Rare</b>	<b>Foarte rare</b>	<b>Cu frecvență necunoscută*</b>
<b>Infecții</b>				Infecții (mucocutanate) cu bacterii Gram pozitive	
<b>Tulburări hematologice și limfatic</b>	Trombocitopenie, anemie, trombocitoză, valori crescute ale VSH	Neutropenie		Limfadenopatie	
<b>Tulburări ale sistemului imunitar</b>			Reacții anafilactice hipersensibilitate, reacții alergice cutanate		
<b>Tulburări metabolice și de nutriție</b>				Diabet zaharat, hiperuricemie	
<b>Tulburări psihice</b>			Depresie, depresie agravată, tendințe agresive, anxietate, modificări ale dispoziției	Suicid, tentative de suicid, ideate suicidară, tulburări psihotice, comportament anormal	
<b>Tulburări ale</b>		Cefalee		Hipertensiune	



<b>Aparate, sisteme și organe</b>	<b>Foarte frecvente</b>	<b>Frecvente</b>	<b>Rare</b>	<b>Foarte rare</b>	<b>Cu frecvență necunoscută*</b>
<b>sistemului nervos</b>				intracraniană benignă, convulsii, somnolență, amețeli	
<b>Tulburări oculare</b>	Blefarită, conjunctivită, xeroftalmie, iritație la nivelul ochilor			Edem papilar (ca semn de hipertensiune intracraniană benignă), cataractă, daltonism (afectarea vederii în culori), intoleranță la lentilele de contact, opacitate corneană, vedere nocturnă scăzută, cheratită, fotofobie, tulburări de vedere, vedere încețoșată	
<b>Tulburări acustice și vestibulare</b>				Tulburări de auz	
<b>Tulburări vasculare</b>				Vasculită (de exemplu granulomatoză Wegener, vasculită alergică)	
<b>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</b>		Rinofaringită, epistaxis, uscăciune nazală		Bronhospasm (în special la pacienții cu astm bronșic), disfonie	
<b>Tulburări gastro-intestinale</b>				Boală intestinală inflamatorie, colită, ileită, pancreatită, hemoragie gastro-intestinală, diaree hemoragică, uscăciune a gâtului (vezi pct. 4.4)	
<b>Tulburări hepatobiliare</b>	Valori serice crescute ale			Hepatită	

<b>Aparate, sisteme și organe</b>	<b>Foarte frecvente</b>	<b>Frecvente</b>	<b>Rare</b>	<b>Foarte rare</b>	<b>Cu frecvență necunoscută*</b>
	transaminazelor (vezi 4.4)				
<b>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</b>	Prurit, erupții cutanate tranzitorii eritematoase, dermatită, cheilită, xerosis, exfoliere localizată, fragilitate a pielii (risc de apariție a leziunilor prin frecare)		Alopecie	Acnee fulminantă, acnee agravată (erupții acneice), eritem (facial), exantem, tulburări ale creșterii părului, hirsutism, distrofie a unghiilor, paronichie, reacție de fotosensibilitate, granulom piogen, hiperpigmentarea pielii, hiperhidroză	Eritem multiform, sindrom Stevens-Johnson, necroliză epidermică toxică
<b>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</b>	Artralgie, mialgie, lombalgie (în special la copii și adolescenți)			Artrită, calcinoză (calcifierea ligamentelor și a tendoanelor), închidere prematură a epifizei, exostoza (hiperostoză), densitate osoasă redusă, tendinită	Rabdomioliză
<b>Tulburări renale și ale căilor urinare</b>				Glomerulonefrită	
<b>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</b>				Formare de țesut de granulație (formare crescută a acestuia), stare generală de rău	
<b>Tulburări ale aparatului genital și ale sânelui</b>					Disfuncție sexuală inclusiv disfuncție erectilă și scăderea libidoului, ginecomastie, uscăciune vulvovaginală
<b>Investigații diagnostice</b>	Valori serice crescute ale trigliceridelor, valori serice	Valori serice crescute ale colesterolului, valori crescute		Valori serice crescute ale creatin fosfokinazei	

<b>Aparate, sisteme și organe</b>	<b>Foarte frecvente</b>	<b>Frecvente</b>	<b>Rare</b>	<b>Foarte rare</b>	<b>Cu frecvență necunoscută*</b>
	scăzute ale lipoproteinelor cu densitate mare	ale glicemiei, hematurie, proteinurie			

\* care nu poate fi estimată din datele disponibile

#### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

Bucuresti 011478- RO

e-mail: [adr@anm.ro](mailto:adr@anm.ro).

## **4.9 Supradozaj**

Isotretinoin este un derivat de vitamina A. Deși toxicitatea acută a isotretinoin este redusă, semnele de hipervitaminoză pot apărea în cazurile accidentale de supradozaj. Manifestările toxicității acute a vitaminei A includ cefalee severă, greață sau vărsături, amețelă, iritabilitate și prurit. Semnele și simptomele supradozajului accidental sau deliberat cu isotretinoin vor fi probabil similare. Este de așteptat ca aceste simptome să fie reversibile și să scadă fără necesitatea unui tratament.

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: preparate anti-acneice pentru utilizare sistemică, codul ATC: D10BA01

#### Mecanism de acțiune

Isotretinoin este un stereoisomer al acidului retinoic all-trans (tretinoin). Mecanismul de acțiune exact al isotretinoin nu a fost încă elucidat în detaliu, dar s-a stabilit că îmbunătățirea în tabloul clinic al acneei severe este asociată cu supresia activității glandei sebacee și cu reducerea demonstrată histologic a mărimii glandelor sebacee. Mai mult, s-a stabilit un efect antiinflamator dermic al isotretinoin.

#### Eficacitatea clinică și siguranța

Hipercornifierea stratului epitelial al unității pilosebacee conduce la vărsarea corneocitelor în canal și blocaj de keratină și exces de sebum. Aceasta este urmată de formarea unui comedon și, eventual, leziuni inflamatorii. Isotretinoin inhibă proliferarea sebocitelor și par să acționeze în acnee prin reinițierea programului ordonat de diferențiere. Sebumul este un substrat major pentru creșterea acneei propionibacteriene, și ca urmare, producția redusă de sebum inhibă colonizarea bacteriană a canalului.

### **5.2 Proprietăți farmacocinetice**

#### Absorbție

Absorbția isotretinoin din tractul gastro-intestinal este variabilă și lineară cu doza în domeniul terapeutic. Biodisponibilitatea absolută a isotretinoin nu a fost determinată, deoarece compusul nu este disponibil sub forma unui preparat intravenos de uz uman, dar extrapolarea din studiile efectuate la câine sugerează o biodisponibilitate sistemică, relativ scăzută și variabilă. În cazul în care isotretinoin este administrat cu alimente, biodisponibilitatea este dublată față de administrarea pe nemâncate.

#### Distribuție

Isotretinoin este legat în cantitate mare de proteinele plasmatică, în special de albumină (99,9%). Volumul de distribuție al isotretinoin la bărbat nu a fost determinat deoarece isotretinoin nu este disponibil ca preparat intravenos de uz uman. La om este disponibilă puțină informație referitoare la distribuția isotretinoin în țesut. Concentrațiile isotretinoin în epidermă sunt doar jumătate din concentrațiile serice. Concentrațiile plasmatică ale isotretinoin sunt de aproximativ 1,7 ori mai mari față de cele din sânge, datorită slabei penetrări a isotretinoin în celulele roșii sangvine.

#### Metabolizare

După administrarea orală a isotretinoin au fost identificați în plasmă trei metaboliți principali: 4-oxo-isotretinoin, tretinoin (all-trans acid retinoic) și 4-oxo-tretinoin. În câteva teste *in vitro* acești metaboliți au demonstrat acțiune biologică. Într-un studiu clinic, s-a demonstrat că 4-oxo-isotretinoin a contribuit semnificativ la acțiunea isotretinoin (reducerea ratei de excreție în sebum în ciuda niciunui efect asupra concentrațiilor plasmatică de isotretinoin și tretinoin). Alți metaboliți minori includ glucuronid conjugății. Metabolitul major este 4-oxo-isotretinoin cu concentrațiile plasmatică la starea de echilibru, care sunt de 2,5 ori mai mari decât acelea ale compusului de bază.

Isotretinoin și tretinoin (all-trans acid retinoic) sunt metabolizați reversibil (interconverțiți) și de aceea metabolismul tretinoin este legat de cel al isotretinoin. S-a estimat că 20-30% din doza de isotretinoin este metabolizată prin izomerizare.

Circulația enterohepatică poate juca un rol semnificativ în farmacocinetica isotretinoin la om. Studiile de metabolizare *in vitro* au demonstrat că în metabolizarea isotretinoin la 4-oxo-isotretinoin și tretinoin sunt implicate câteva enzime CYP. Nu pare că o singură izoformă să aibă un rol predominant. Isotretinoin și metaboliții săi nu afectează semnificativ activitatea CYP.

#### Eliminare

După administrarea orală a isotretinoin radiomarcate, fracții aproximativ egale din doză au fost regăsite în urină și în fecale. După administrarea orală a isotretinoin, timpul de înjumătățire al eliminării terminale a medicamentului nemetabolizat la pacienții cu acnee, are o valoare medie de 29 de ore.

Isotretinoin este un retinoid fiziologic, iar concentrațiile retinoidului endogen sunt atinse în aproximativ două săptămâni după terminarea tratamentului cu isotretinoin.

#### Insuficiența hepatică

Deoarece isotretinoin este contraindicat la pacienții cu insuficiență hepatică, informația disponibilă privind cinetica este limitată la această grupă de pacienți.

#### Insuficiența renală

Insuficiența renală nu reduce semnificativ clearance-ul plasmatic al isotretinoin sau 4-oxo-isotretinoin.

### **5.3 Date preclinice de siguranță**

#### Toxicitate acută

Toxicitatea acută a isotretinoin a fost determinată la diferite specii animale. DL<sub>50</sub> este de aproximativ 2000 mg/kg la iepuri, aproximativ 3000 mg/kg la șoareci și peste 4000 mg/kg la șobolani.

#### Toxicitate cronică

Un studiu pe termen lung de peste 2 ani, efectuat la șobolani (doza de isotretinoin 2,8 și 32 mg/kg/zi), a evidențiat căderea parțială a părului și concentrații plasmatică ridicate ale trigliceridelor în grupurile cu doză mai mare. Spectrul reacțiilor adverse ale isotretinoin la rozătoare seamănă astfel mult cu cel al vitaminei A, dar nu include țesutul osos și calcifierile de organ observate cu vitamina A la șobolan. Modificările celulei hepatice observate cu vitamina A nu au loc cu isotretinoin.

Toate reacțiile adverse observate la sindromul de hipervitaminoză A au fost reversibile spontan după întreruperea isotretinoin. Chiar animalele experimentale cu o stare generală proastă au prezentat o ameliorare a stării clinice în proporție mare, în decurs de 1-2 săptămâni.

### Teratogenitate

Ca și în cazul altor derivați de vitamina A, în experimentele efectuate pe animal, isotretinoin s-a demonstrat a avea efect teratogen și embriotoxic.

Din cauza potențialului teratogen al isotretinoin, există consecințe terapeutice la administrarea acestuia la femei cu potențial de fertilitate (vezi pct. 4.3, 4.4 și 4.6).

### Mutagenitate

Nu s-a demonstrat în testele efectuate la animale că isotretinoin are efect mutagen sau carcinogen.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

#### Conținutul capsulei

Ceară de albine galbenă

Ulei de soia rafinat

Ulei de soia hidrogenat

Ulei de soia parțial hidrogenat

#### Învelișul capsulei

Gelatină

Glicerol 85%

Karion 83 care conține: sorbitol (E420), manitol, amidon hidrolizat hidrogenat

Dioxid de titan (E 171)

Oxid de fer roșu (E 172)

#### Cerneală de inscripționare uscată:

Shellac modificat

Oxid de fer negru (E 172)

Propilenglicol

### **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

3 ani

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

A se păstra la temperaturi sub 25°C.

A se păstra în ambalajul original și blisterele în cutie pentru a fi protejat de umiditate și lumină.

### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Cutie cu 3 blistere din PVC-PVDC/Al a câte 10 capsule moi.

### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare**

#### Eliminarea medicamentelor neutilizate sau expirate

Trebuie minimalizată eliminarea produselor neutilizate în mediu.

Orice produs neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

Orice capsulă de Roaccutane neutilizată trebuie returnată farmacistului.

**7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

ROCHE ROMÂNIA S.R.L.  
Bulevardul Poligrafiei nr. 1A  
Clădirea Ana Tower, etaj 15  
Sector 1, 013704, București, România

**8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

7661/2015/01

**9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Mai 2015

**10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Februarie, 2024

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România <http://www.anm.ro>.