

## **SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA**

▼ Ovaj lek je pod dodatnim praćenjem. Time se omogućava brzo otkrivanje novih bezbednosnih informacija. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek. Za način prijavljivanja neželjenih reakcija videti odeljak 4.8.

### **1. IME LEKA**

Aknova<sup>®</sup>, 10 mg, kapsule, meke

Aknova<sup>®</sup>, 20 mg, kapsule, meke

INN: izotretinoin

### **2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV**

Aknova, kapsula, meka, 10 mg: jedna kapsula, meka sadrži 10 mg izotretinoina.

Aknova, kapsula, meka, 20 mg: jedna kapsula, meka sadrži 20 mg izotretinoina.

Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom: uje soje; ulje soje, hidrogenizovano; sorbitol, tečni, kristališući (E 420); Boja Ponceau 4R (E 124).

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

### **3. FARMACEUTSKI OBLIK**

Kapsula, meka.

Aknova, 10 mg: ovalna kapsula, meka, sivo-roze boje, ispunjena viskoznom i neprozirnom narandžasto-žutom tečnošću.

Aknova, 20 mg: ovalna kapsula, meka, ljubičasto-smeđe boje, ispunjena viskoznom i neprozirnom narandžasto-žutom tečnošću.

### **4. KLINIČKI PODACI**

#### **4.1. Terapijske indikacije**

Teški oblici akni (kao što su nodularne akne, akne konglobata ili akne sa rizikom od trajnih ožiljaka) koji su rezistentni na adekvatno primenjene standardne terapijske režime sistemskim antibioticima i lokalnu terapiju.

#### **4.2. Doziranje i način primene**

##### Doziranje

Propisivanje leka Aknova treba da obavljaju ili nadziru isključivo lekari koji su upoznati sa sistemskom upotrebom retinoida za lečenje teških akni i koji su upoznati sa rizicima koje nosi terapija izotretinoinom i potrebom za stalnim praćenjem.

Kapsule treba uzimati jednom ili dva puta dnevno uz obrok.

##### *Pedijatrijska populacija*

Lek Aknova ne treba koristiti za lečenje akni pre puberteta. Ne preporučuje se upotreba kod dece mlađe od 12 godina pošto nema dovoljno podataka o efikasnosti i bezbednosti.

#### *Odrasli, uključujući adolescente i starije osobe*

Terapiju izotretinoinom treba započeti dozom od 0,5 mg/kg telesne mase dnevno. Terapijski odgovor na izotretinoin i njegova neželjena dejstva su dozno-zavisni i razlikuju se između pacijenata. Zbog toga je tokom terapije neophodno individualno podešavanje doze. Kod većine pacijenata, doza se nalazi u okviru doznog opsega od 0,5 do 1,0 mg/kg telesne mase dnevno.

Dugotrajna remisija i stepen relapsa su više povezani sa primenjenom ukupnom dozom nego sa trajanjem lečenja ili dnevnom dozom. Pokazano je da se ne može očekivati dodatna korist od leka preko kumulativne doze od 120 do 150 mg/kg telesne mase. Trajanje terapije kod pacijenata će zavisiti od primenjene dnevne doze. Lečenje u trajanju od 16 do 24 nedelje je obično dovoljno da se postigne remisija.

Kod većine pacijenata potpuno povlačenje akni postiže se posle samo jednog terapijskog ciklusa. U slučaju očiglednog recidiva, može se ponoviti terapija izotretinoinom u istoj dnevnoj i istoj kumulativnoj terapijskoj dozi kao i ranije. Budući da se poboljšanje stanja, odnosno povlačenje akni može videti tek 8 nedelja po završetku terapije, ponovljena terapija se ne preporučuje pre isteka ovog perioda.

#### *Pacijenti sa oštećenjem funkcije bubrega*

Kod pacijenata sa teškom bubrežnom insuficijencijom treba početi sa manjom dozom (npr. 10 mg dnevno). Doza se može potom povećati do 1mg/kg/dan ili dok pacijent ne primi maksimalnu dozu koja se toleriše (videti odeljak 4.4).

#### *Pacijenti koji ne podnose lek*

Kod pacijenata koji dosta teško podnose preporučene doze, lečenje se može nastaviti sa manjom dozom što ima za posledicu duže trajanje terapije i veći rizik od recidiva. Da bi se kod ovih pacijenata postigao najbolji mogući efekat, lečenje treba nastaviti najvećom podnošljivom dozom.

### **4.3. Kontraindikacije**

Izotretinoin je kontraindikovan kod trudnica ili dojilja (videti odeljak 4.6).

Izotretinoin je kontraindikovan i kod žena u reproduktivnom periodu, osim ako su ispunjeni svi uslovi iz Programa za prevenciju trudnoće (videti odeljak 4.4).

Izotretinoin je takođe kontraindikovan kod pacijenata koji su preosetljivi na izotretinoin ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1. Lek Aknova sadrži sojino ulje i hidrogenizovano sojino ulje. Prema tome, lek Aknova je kontraindikovan kod pacijenata koji su alergični na ulje od kikirikija ili sojino ulje.

Izotretinoin je, takođe, kontraindikovan kod pacijenata :

- sa insuficijencijom jetre
- sa značajno povećanim vrednostima lipida u krvi
- sa hipervitaminozom A
- koji istovremeno uzimaju terapiju tetraciklinima (videti odeljak 4.5).

### **4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka**

#### **Teratogena dejstva**

Lek Aknova ima izraženo teratogeno dejstvo kod ljudi i uzrokuje povećanu učestalost teških i životno ugrožavajućih defekata kod fetusa.

#### **Lek Aknova je strogo kontraindikovan kod:**

- trudnica
- žena u reproduktivnom periodu osim ukoliko su zadovoljeni svi kriterijumi Programa za prevenciju trudnoće

## **Program za prevenciju trudnoće**

Ovaj lek ima TERATOGENO dejstvo.

Izotretinoin je kontraindikovan kod žena u reproduktivnom periodu, osim ako su ispunjeni svi sledeći uslovi iz Programa za prevenciju trudnoće:

- Pacijentkinja pati od teškog oblika akni (kao što su nodularne akne, akne konglobata ili akne sa rizikom od trajnih ožiljaka) koji su bili rezistentni na standardne terapijske režime sistemskim antibioticima i lokalnom terapijom (videti odeljak 4.1).
- Mogućnost nastanka trudnoće mora se proceniti kod svake pacientkinje ponaosob.
- Pacijentkinja razume opasnosti od teratogenog dejstva leka.
- Pacijentkinja razume potrebu za strogim mesečnim kontrolama.
- Pacijentkinja razume i prihvata potrebu za efektivnom kontracepcijom koja će bez prekidanja trajati, mesec dana pre početka terapije, sve vreme tokom primene terapije i mesec dana po završetku terapije. Mora se koristiti najmanje jedna visoko efektivna metoda kontracepcije (npr. metoda čije je primena nezavisna od korisnika) ili dve komplementarne kontraceptivne metode čija primena zavisi od korisnika.
- Pri izboru kontraceptivne metode neophodno je proceniti individualne okolnosti i prodiskutovati sa samom pacientkinjom kako bi se osiguralo prihvatanje i korišćenje izabrane metode.
- Čak i u slučajevima amenoreje, pacientkinja mora da prati savete za efektivnu kontracepciju.
- Pacijentkinja je obavještena i razume sve moguće posledice trudnoće i potrebu da se hitno obrati lekaru u slučaju da posumnja na trudnoću.
- Razume potrebu i prihvata da se redovno testira na trudnoću pre primene leka, idealno jednom mesečno tokom terapije i mesec dana posle terapije.
- Pacijentkinja potvrđuje da razume opasnosti i neophodne mere predostrožnosti povezane sa upotrebom leka Aknova.

Ovi zahtevi se odnose i na žene koje u datom trenutku nisu seksualno aktivne, osim ako lekar koji propisuje lek nema uverljivih razloga da veruje da nema opasnosti od trudnoće.

Lekar koji propisuje lek mora da obezbedi sledeće uslove:

- Da pacientkinja ispunjava zahteve iz gorenavedenog programa za prevenciju trudnoće, uključujući i potvrdu da poseduje dovoljan nivo razumevanja.
- Da pacientkinja potvrdi da ispunjava gorenavedene zahteve.
- Da pacientkinja razume da mora redovno i na ispravan način koristiti jednu visoko efektivnu metodu kontracepcije (npr. metodu čije je primena nezavisna od korisnika) ili dve komplementarne kontraceptivne metode čija primena zavisi od korisnika, najmanje jedan mesec pre početka primene leka, da nastavi da koristi efektivnu kontracepciju tokom celog perioda primene leka i najmanje jedan mesec nakon prestanka terapije.
- Da je test na trudnoću bio negativan kada je obavljen pre, tokom i 1 mesec po okončanju terapije. Podaci i rezultati testova na trudnoću moraju biti dokumentovani.

Ukoliko u toku primene izotretinoina ipak dođe do trudnoće, neophodno je odmah prekinuti sa terapijom i pacientkinju uputiti kod lekara specijaliste sa iskustvom iz teratologije, radi procene i saveta.

Ukoliko do trudnoće dođe nakon završetka terapije, i dalje postoji rizik od nastanka teških i ozbiljnih malformacija fetusa. Rizik traje sve dok se lek u potpunosti ne eliminiše iz organizma što se desi u toku mesec dana nakon prestanka primene leka.

### *Kontracepcija*

Pacijentkinje moraju da budu sveobuhvatno informisane o kontracepciji, a moraju se uputiti u savetovalište za kontracepciju ako same još uvek ne upotrebljavaju efektivnu kontracepciju. Ukoliko lekar koji propisuje

izotretinoin nije u mogućnosti da pruži sve neophodne informacije, mora uputiti pacijentkinju odgovarajućem lekaru specijalisti.

Kao minimalni zahtev, žene u reproduktivnom periodu moraju da primenjuju najmanje jednu visoko efektivnu metodu kontracepcije (npr. metodu nezavisnu od korisnika) ili dve komplementarne kontraceptivne metode koje zavise od korisnika. Kontracepcija se mora koristiti najmanje mesec dana pre početka primene leka, celo vreme terapije i nastaviti najmanje još mesec dana po okončanju terapije izotretinoinom, čak i kod pacijentkinja sa amenorejom.

Pri izboru kontraceptivne metode neophodno je razmotriti individualne okolnosti i prodiskutovati sa samom pacijentkinjom kako bi se osiguralo prihvatanje i korišćenje izabrane metode.

#### *Testovi na trudnoću*

Prema lokalnoj praksi, preporučuje se da se obave kontrolisani testovi na trudnoću sa minimalnom osetljivošću od 25 m i.j./mL, prema sledećem rasporedu.

#### *Pre početka terapije*

Pacijentkinja treba da obavi test na trudnoću kontrolisan od strane lekara, najmanje jedan mesec nakon početka korišćenja kontracepcije, kao i neposredno (par dana) pre početka primene leka. Svrha ovog testa jeste potpuna sigurnost da pacijentkinja nije trudna u trenutku kada počinje da prima terapiju izotretinoinom.

#### *Praćenje*

Kontrolni pregledi pacijentkinje se moraju zakazivati u redovnim intervalima, najbolje jednom mesečno. Uzimajući u obzir seksualnu aktivnost pacijentkinje, redovnost njene menstruacije (abnormalne menstruacije, izostale menstruacije, amenoreja) u skorijoj prošlosti i izabrane metode kontracepcije mora se doneti odluka o potrebi za redovnim mesečnim testovima na trudnoću pod medicinskim nadzorom. Tamo gde to deluje neophodno, testovi na trudnoću moraju se obaviti na dan posete lekaru ili tri dana pre posete lekaru koji propisuje lek.

#### *Završetak terapije*

Mesec dana po završetku terapije, žena mora da se podvrgne poslednjem testu na trudnoću.

#### *Ograničenja vezana za propisivanje i izdavanje leka*

Kod žena koje su u reproduktivnom periodu, propisivanje izotretinoina se mora ograničiti na terapijske periode od 30 dana, kako bi pacijentkinja dolazila na redovne kontrole, uključujući testove na trudnoću i praćenje. Idealno, testiranje na trudnoću, propisivanje i izdavanje leka treba obaviti istog dana. Neophodno je savetovati pacijentkinje da podignu lek u roku od 7 dana od propisivanja.

Ove redovne mesečne kontrole osiguravaju redovno sprovođenje testova na trudnoću i praćenje pacijentkinje kao i to da pacijentkinja nije ostala u drugom stanju pre sledećeg ciklusa lečenja.

#### *Pacijenti muškog pola*

Trenutno dostupni podaci ukazuju na to da nivo izloženosti majke semenoj tečnosti pacijenata koji su na terapiji izotretinoinom nije dovoljan da bi bio povezan sa teratogenim efektima izotretinoina. Muškarcima treba savetovati da svoj lek ne daju nikom drugom, a posebno ne ženama.

#### *Dodatne mere opreza*

Pacijentima treba izričito reći da svoj lek ne smeju davati nikome drugom, kao i da neiskorišćene kapsule vrate farmaceutu po završetku terapije.

Pacijenti koji su na terapiji lekom Aknova ne smeju davati krv tokom i jedan mesec nakon završetka terapije ovim lekom, zbog potencijalnog rizika po fetus trudnica koje primaju transfuziju.

#### *Edukativni materijal*

Kako bi pomogli i lekaru koji propisuje lek, farmaceutu i pacijentima da se izbegne izlaganje fetusa izotretinoinu, nosilac dozvole za stavljanje leka u promet obezbeđuje edukativni materijal da se potkrepe

upozorenja o teratogenosti izotretinoina, da se daju saveti za kontracepciju pre započinjanja terapije i da se objasni potreba za testiranjem na trudnoću.

Lekar mora da upozori sve pacijente, i muškog i ženskog pola, na opasnost od teratogenog uticaja izotretinoina i strogim merama kontracepcije koje su opisane u Programu za prevenciju trudnoće.

#### Psihijatrijski poremećaji

Kod pacijenata koji su primali terapiju izotretinoinom prijavljeni su depresija, pogoršanje depresije, anksioznost, agresivnost, promene raspoloženje, psihotični simptomi i, veoma retko, suicidalne ideje, pokušaji samoubistva i samoubistvo (videti odeljak 4.8). Posebno je potrebno biti oprezan kod pacijenata sa depresijom u istoriji bolesti, a kod svih pacijenata moraju se pažljivo pratiti svi znaci pojave depresije i treba ih, ako je to neophodno, uputiti na odgovarajuću terapiju. Međutim, prekid terapije izotretinoinom može biti nedovoljan da se ublaže ovi simptomi, odnosno može biti neophodna dodatna psihijatrijska ili psihološka procena.

Oprez od strane porodice ili prijatelja može biti od koristi u cilju otkrivanja psihijatrijskih poremećaja.

#### Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Na početku terapije povremeno može doći do akutne egzacerbacije akni ali, ovo se obično povlači u roku od 7 do 10 dana tokom kontinuirane primene i obično nije potrebno podešavanje doze.

Mora se izbegavati intenzivno izlaganje jakom suncu ili ultraljubičastom (UV) zračenju. Ako je neophodno, mora se koristiti preparat sa visokim faktorom zaštite od sunca (najmanje SPF 15).

Agresivna hemijska dermoabrazija i tretman kože laserom se moraju izbegavati kod pacijenata tokom terapije izotretinoinom i najmanje 5-6 meseci po završetku terapije zbog opasnosti od hipertrofičnih ožiljaka na atipičnim površinama i, ređe, postinflamatorne hiper- ili hipopigmentacije tretiranih površina. Depilacija voskom se mora izbegavati u periodu od najmanje 6 meseci po završetku terapije kod pacijenata lečenih izotretinoinom zbog opasnosti od površinskog oštećenja kože.

Istovremena upotreba izotretinoina sa keratolicima ili eksfolijativnim preparatima protiv akni koji se nanose lokalno na kožu, mora da se izbegava, jer to može da pojača lokalnu iritaciju (videti odeljak 4.5).

Pacijentima treba savetovati da od samog početka terapije koriste masti ili kreme za vlaženje kože i balzam za usne, jer će izotretinoin verovatno da dovede do suvoće kože i usana.

Tokom postmarketinškog perioda registrovani su slučajevi teških reakcija na koži (kao što su *erythema multiforme* (EM), *Stevens-Johnson-ov sindrom* (SJS) i toksična epidermalna nekroliza (TEN)) povezani sa upotrebom izotretinoina. Kako se ovi događaji teško mogu razlikovati od ostalih kožnih reakcija koje se mogu ispoljiti (videti odeljak 4.8), pacijente je potrebno obavestiti o znacima i simptomima i pažljivo ih pratiti zbog mogućnosti nastanka teških kožnih reakcija. Ako se sumnja na tešku kožnu reakciju, lečenje izotretinoinom treba prekinuti.

#### Alergijske reakcije

Anafilaktičke reakcije su retko zabeležene, u nekim slučajevima nakon prethodne lokalne primene retinoida. Retko su prijavljivane kožne alergijske reakcije. Prijavljeni su ozbiljni slučajevi alergijskog vaskulitisa, često sa purpustom (modrice i crvene fleke) na ekstremitetima i sa ekstrakutanom zahvaćenošću. Ove teške alergijske reakcije zahtevaju da se terapija momentalno prekine i da se pacijent pažljivo prati.

#### Poremećaji oka

Suve oči, zamućenost rožnjače, oslabljen noćni vid i keratitis obično nestaju po prekidu terapije. Upotreba masti za vlaženje očiju ili veštačkih suza može biti korisna u slučaju suvih očiju. Kod pacijenata se može javiti netolerancija na kontaktna sočiva zbog čega je neophodno da tokom ove terapije nose naočare.

Prijavljeni su i slučajevi oslabljenog vida tokom noći (videti odeljak 4.7) i kod nekih pacijenata je do ove pojave dolazilo iznenada. Pacijente sa očnim problemima treba uputiti oftalmologu na ispitivanje. Prekid terapije izotretinoinom može biti neophodan.

#### Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva

Kod pacijenata koji primaju izotretinoin, posebno kod onih koji se bave intenzivnim fizičkim aktivnostima prijavljeni su mijalgija, artralgiya i povećane vrednosti kreatin fosfokinaze u serumu (videti odeljak 4.8). U nekim slučajevima, ovo može da preraste u životno ugrožavajuću rabdomiolizu.

Promene na kostima, kao što su prerano zatvaranje epifize, hiperostoza i kalcifikacija tetiva i ligamenata pojavljivale su se i nekoliko godina nakon primene veoma velikih doza za lečenje poremećaja keratinizacije. Doze, trajanje terapije i ukupna kumulativna doza kod ovih pacijenata su po pravilu daleko preko onih koje se preporučuju za lečenje akni.

#### Benigna intrakranijalna hipertenzija

Prijavljeni su i slučajevi benigne intrakranijalne hipertenzije, od kojih su neki uključivali istovremenu upotrebu tetraciklina (videti odeljke 4.3 i 4.5). Znaci i simptomi benigne intrakranijalne hipertenzije uključivali su glavobolju, mučninu i povraćanje, poremećaje vida i edem papile. Pacijenti kod kojih dođe do pojave benigne intrakranijalne hipertenzije moraju odmah da prestanu da uzimaju izotretinoin.

#### Hepatobilijarni poremećaji

Pre započinjanja terapije moraju se proveriti enzimi jetre, zatim mesec dana nakon započinjanja terapije a potom u intervalima od 3 meseca, osim ako je klinički indikovana češća kontrola. Prijavljeni su slučajevi prolaznog i reverzibilnog povećanja transaminaza jetre. U mnogim slučajevima ove promene su ostajale u normalnim rasponima, a vrednosti su se i tokom same terapije vraćale na nivo početnih vrednosti. Međutim, ako klinički relevantno povećanje vrednosti transaminaza potraje duže, mora se razmotriti smanjenje doze ili prekid terapije.

#### Bubrežna insuficijencija

Bubrežna insuficijencija ne utiče na farmakokinetiku izotretinoina. Prema tome, izotretinoin se može davati pacijentima sa bubrežnom insuficijencijom. Ipak, preporučuje se da se kod ovih pacijenata terapija započne sa manjom dozom i da se ona potom postepeno povećava do maksimalne doze koju pacijent podnosi (videti odeljak 4.2).

#### Metabolizam lipida

Lipidi u serumu (izmereni u stanju gladovanja) se moraju proveravati pre početka terapije, mesec dana po njenom uvođenju i potom na svaka 3 meseca, osim ako je klinički indikovano češće praćenje. Povećane vrednosti lipida u serumu po pravilu se vraćaju na normalne vrednosti nakon smanjenja doze ili prekida terapije, a mogu reagovati i na promene u načinu ishrane.

Izotretinoin je povezan i sa povećanjem nivoa triglicerida u plazmi. Ako se hipertrigliceridemija ne može adekvatno kontrolisati, ili ako se pojave simptomi pankreatitisa (videti odeljak 4.8), treba prekinuti terapiju izotretinoinom. Nivoi preko 800 mg/dL ili 9 mmol/L ponekad su povezani sa akutnim pankreatitisom, koji može biti smrtonosan.

#### Gastrointestinalni poremećaji

Izotretinoin je povezan sa inflamatornom bolesti creva (uključujući i regionalni ileitis) kod pacijenata bez prethodnih intestinalnih poremećaja u istoriji bolesti. Pacijenti kod kojih se razvije teška (hemoragična) dijareja treba odmah da prestanu sa uzimanjem izotretinoina.

#### Intolerancija na fruktozu

Lek Aknova sadrži sorbitol, tečni, kristališući (E 420) Pacijenti sa retkim naslednim oboljenjem intolerancije na fruktozu ne smeju koristiti ovaj lek.

### Visokorizični pacijenti

Pacijenti koji boluju od dijabetesa, imaju prekomernu težinu, alkoholičari su ili imaju poremećaj metabolizma lipida i koji se podvrgavaju terapiji izotretinoinom mogu biti podvrgnuti češćoj kontroli vrednosti lipida u serumu i/ili glukoze u krvi. Prijavljeni su slučajevi povećanih koncentracija glukoze u krvi izjutra na prazan stomak kao i nekoliko slučajeva dijabetesa koji su dijagnostikovani tokom terapije izotretinoinom.

Lek Aknova sadrži boju Ponceau 4R (E 124), koja može da izazove alergijske reakcije.

### **4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija**

Izotretinoin se ne sme davati istovremeno sa vitaminom A zbog rizika od razvoja hipervitaminoze A.

Slučajevi benigne intrakranijalne hipertenzije (*pseudotumor cerebri*) su prijavljeni kod istovremene primene izotretinoina i tetraciklina. Zbog toga se mora izbegavati istovremena terapija sa tetraciklinima (videti odeljke 4.3 i 4.4).

Treba izbegavati istovremenu primenu izotretinoina sa keratoloticima ili eksfolijativnim preparatima protiv akni koji se primenjuju lokalno, jer se može pojačati lokalna iritacija (videti odeljak 4.4).

### **4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje**

#### Trudnoća

**Trudnoća je apsolutna kontraindikacija za terapiju izotretinoinom (videti odeljak 4.3). Žene u reproduktivnom periodu moraju da primenjuju efektivnu kontracepciju tokom i jedan mesec nakon terapije. Ako do trudnoće dođe uprkos svim merama opreza tokom terapije lekom Aknova ili u periodu od mesec dana po prekidu ove terapije, postoji veliki rizik da će fetus imati izuzetno teške i ozbiljne malformacije.**

U fetalne malformacije koje su povezane sa izlaganjem izotretinoinu spadaju abnormalnosti centralnog nervnog sistema (hidrocefalus, cerebelarne malformacije/abnormalnosti, mikrocefalus), facijalna dismorfija, rascap nepca, abnormalnosti spoljašnjeg uha (odsustvo ušne školjke, mali ili nepostojeći spoljašnji slušni kanali), abnormalnosti očiju (mikroftalmija), kardiovaskularne abnormalnosti (konotrunkalne malformacije kao što je *Fallot*-ova tetraada (*tetralogy of Fallot*), transpozicija velikih krvnih sudova, septalni defekti) i abnormalnosti timusa i paratiroidnih žlezda. Postoji i povećana učestalost spontanih pobačaja.

Ako kod žene koja prima izotretinoin dođe do trudnoće, terapija mora odmah da se prekine i pacijentkinja uputi na ispitivanje i savetovanje kod lekara koji ima iskustva u ovoj oblasti.

#### Dojenje

Budući da je izotretinoin izrazito lipofilan, veoma je verovatno da se izlučuje u majčino mleko. Prema tome, zbog potencijalnih neželjenih dejstava kod dece izložene preko majčinog mleka, primena leka Aknova je kontraindikovana tokom dojenja (videti odeljak 4.3).

#### Plodnost

Izotretinoin, u terapijskim dozama, ne utiče na broj spermatozoida, njihovu pokretljivost ili morfologiju, pa korišćenje leka Aknova od strane pacijenata muškog pola ne ugrožava nastajanje i razvoj embriona.

### **4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama**

Lek Aknova bi potencijalno mogao da ima uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama.

Nekoliko slučajeva oslabljenog noćnog vida se javilo tokom terapije izotretinoinom i u retkim slučajevima je trajalo i nakon terapije (videti odeljke 4.4 i 4.8). Pošto se ovaj problem u nekim slučajevima razvijao naglo,

pacijente treba upozoriti na ovakvu mogućnost i savetovati im oprez ako moraju da upravljaju vozilima ili rukuju mašinama.

Pospanost, vrtoglavica i poremećaji vida prijavljivani su veoma retko. Pacijente treba upozoriti da, ukoliko im se jave ovakve smetnje, ne treba da voze, rukuju mašinama ili da učestvuju u bilo kakvim aktivnostima gde bi mogli da ugroze sebe ili druge.

#### 4.8. Neželjena dejstva

##### Sažetak bezbednosnog profila

Neka od neželjenih dejstava koja su povezana sa upotrebom izoretinoina su dozno zavisna. Neželjena dejstva su uglavnom reverzibilna sa promenom doze ili sa prekidom terapije, ali neka se mogu zadržati i posle prekida terapije. Sledeći simptomi su najčešće prijavljena neželjena dejstva izotretinoina: suvoća kože, suvoća mukoznih membrana npr. usana (heilitis), nosne sluznice (epistaksa) i očiju (konjunktivitis).

##### Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

Učestalost neželjenih reakcija izračunata iz objedinjenih podataka iz kliničkih studija u kojima su učestvovala 824 pacijenta i iz podataka nakon puštanja leka u promet prikazani su u tabeli u nastavku. Neželjene reakcije su navedene u nastavku po MedDRA klasi sistema organa (SOC) i kategorijama učestalosti. Kategorije učestalosti su definisane kao veoma česte ( $\geq 1/10$ ), česte ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), povremene ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ), retke ( $\geq 1/10000$  do  $< 1/1000$ ), veoma retke ( $< 1/10000$ ) i nepoznate (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka). Sa svakom grupom učestalosti i SOC, neželjene reakcije su prikazane po opadajućem stepenu ozbiljnosti.

**Tabela 1. Tabelarni prikaz neželjenih reakcija kod pacijenata lečenih izotretinoinom**

Klasa Sistema Organa	Veoma često	Često	Retko	Veoma retko	Nepoznato*
<b>Infekcije i infestacije</b>				Gram pozitivna (mukokutana) bakterijska infekcija	
<b>Poremećaji krvi i limfnog sistema</b>	Trombocitopenija, anemija, trombocitoza, ubrzana sedimentacija crvenih krvnih zrnaca	Neutropenija		Limfadenopatija	
<b>Poremećaji imunskog sistema</b>			Anafilaktičke reakcije, preosetljivost, alergijska reakcija po koži		
<b>Poremećaji metabolizma i ishrane</b>				Dijabetes melitus, hiperurikemija	
<b>Pshijatrijski poremećaji</b>			Depresija, pogoršanje depresije, sklonost ka agresiji, anksioznost,	Samoubistvo, pokušaj samoubistva, ideje o samoubistvu, psihotični	



			promene raspoloženja	poremećaji, abnormalno ponašanje	
<b>Poremećaji nervnog sistema</b>		Glavobolja		Benigna intrakranijalna hipertenzija, konvulzije, pospanost, vrtoglavica	
<b>Poremećaji oka</b>	Blefaritis, konjunktivitis, suve oči, iritacija očiju			Papiloedem (znak benigne intrakranijalne hipertenzije), katarakta, nesposobnost razlikovanja boja, netolerancija kontaktnih sočiva, neprozračnost rožnjače, slabiji vid noću, keratitis, fotofobija, smetnje u vidu, zamućen vid	
<b>Poremećaji uha i labirinta</b>				Oštećenje sluha	
<b>Vaskularni Poremećaji</b>				Vaskulitis (npr. <i>Wegener</i> -ova granulomatoza, alergijski vaskulitis)	
<b>Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji</b>		Nazofaringitis, epistaksa, suvoća nosa		Bronhospazam (pogotovo kod pacijenata sa astmom), promuklost	
<b>Gastrointestinalni poremećaji</b>				Inflamatorne bolesti creva, kolitis, ileitis, pankreatitis, gastrointestinalna krvarenja, hemoragična dijareja, mučnina, suvo grlo (videti odeljak 4.4)	
<b>Hepatobilijarni poremećaji</b>	Povećane vrednosti transaminaze (videti odeljak 4.4)			Hepatitis	

<b>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</b>	Pruritus, eritematozni osip, dermatitis, heilitis, suva koža, lokalizovana ekfolijacija, osetljivost kože (rizik od povreda trenjem)		Alopecija	Akutne ulcerativne akne, pogoršanje akni, crvenilo lica, egzantem, poremećaji sa kosom, maljavost po telu, promene na noktima, infekcija korena nokta, fotosenzitivnost, piogeni granulom, hiperpigmentacija kože, pojačano znojenje	<i>Erythema multiforme</i> , <i>Stevens-Johnson-ov sindrom</i> , toksična epidermalna nekroliza
<b>Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva</b>	Artralgija, mialgija, bol u leđima (pogotovo kod dece i adolescenata)			Artritis, kalcinoza (kalcifikacija ligamenata i tetiva), prerano srastanje epifize, eksostoza, (povećan rast kostiju), smanjena gustina kostiju, tendinitis	Rabdomioliza
<b>Poremećaji bubrega i urinarnog sistema</b>				Glomerulonefritis	
<b>Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki</b>					Poremećaj seksualne funkcije uključujući erektilnu disfunkciju i smanjen libido, ginekomastija
<b>Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene</b>				Granulacija tkiva (povećano stvaranje), osećaj slabosti	
<b>Ispitivanja</b>	Povećane vrednosti triglicerida u krvi, smanjena vrednost HDL-a	Povećane vrednosti holesterola u krvi, povećane koncentracije glukoze u krvi, hematurija, proteinurija		Povećane vrednosti kreatin fosfokinaze u krvi	

\* ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka

### Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije  
Nacionalni centar za farmakovigilancu  
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd  
Republika Srbija  
fax: +381 (0)11 39 51 131  
website: [www.alims.gov.rs](http://www.alims.gov.rs)  
e-mail: [nezeljene.reakcije@alims.gov.rs](mailto:nezeljene.reakcije@alims.gov.rs)

## **4.9. Predoziranje**

Izotretinoin je derivat vitamina A. Iako je akutna toksičnost izotretinoina mala, znaci hipervitaminoze A mogu da se jave kod slučajnog predoziranja. Manifestacije akutne toksičnosti vitamina A uključuju tešku glavobolju, mučninu ili povraćanje, pospanost, razdražljivost i pruritus. Znaci i simptomi slučajnog ili namernog predoziranja izotretinoinom bi verovatno bili slični. Može se pretpostaviti da su takvi simptomi reverzibilni i da se povlače bez potrebe za specifičnom terapijom.

## **5. FARMAKOLOŠKI PODACI**

### **5.1. Farmakodinamski podaci**

**Farmakoterapijska grupa:** Preparati protiv akni; Preparati protiv akni za sistemsku primenu; Retinoidi za lečenje akni

**ATC šifra:** D10BA01

### Mehanizam dejstva

Izotretinoin je stereoizomer all-trans retinoinske kiseline (tretinoina). Tačan mehanizam dejstva izotretinoina još nije potpuno razjašnjen, ali je utvrđeno da je poboljšanje kliničke slike kod teških oblika akni povezano sa smanjenjem aktivnosti lojnih žlezda i histološki potvrđenom smanjenju veličine lojnih žlezda. Osim toga, pokazano je i da izotretinoin ima antiinflamatorno dejstvo na kožu.

### Klinička efikasnost i bezbednost

Kod akni, hiperkeratinizacija epitelnog sloja pilosebacealne jedinice dovodi do odbacivanja korneocita u kanalić, što dovodi do blokiranja kanala keratinom i povećane akumulacije sebuma. Ovo je praćeno nastankom komedona, i na kraju i inflamatornim lezijama. Izotretinoin inhibira proliferaciju sebacealnih ćelija i izgleda da svoje dejstvo na akne vrši vraćanjem na uobičajeni proces diferencijacije. Budući da je sebum važan supstrat rasta *Propionibacterium acnes*, smanjena produkcija sebuma sprečava bakterijsku kolonizaciju lojnih kanalića.

### **5.2. Farmakokinetički podaci**

#### Resorpcija

Resorpcija izotretinoina iz gastrointestinalnog trakta je varijabilna i linearno je povezana sa dozom u okviru cele terapijske šitine. Apsolutna bioraspoloživost izotretinoina još nije utvrđena jer nema oblika za intravensku primenu kod ljudi. Međutim, ekstrapolacija rezultata sa ispitivanja na psima ukazuje na malu i promenljivu sistemsku bioraspoloživost. Ako se izotretinoin uzima sa hranom, bioraspoloživost je dva puta veća nego kada se uzima na prazan stomak.

### Distribucija

Izotretinoin se u velikoj meri vezuje za proteine plazme, uglavnom za albumin (99,9%). Volumen distribucije izotretinoina kod ljudi nije utvrđen jer za ljudsku upotrebu ne postoji oblik za intravensku primenu. Ne zna se mnogo o distribuciji izotretinoina u tkiva kod ljudi. Koncentracije izotretinoina u epidermu su upola manje nego u serumu. Koncentracije izotretinoina u plazmi su približno 1,7 puta veće od koncentracija u punoj krvi jer mala količina izotretinoina ulazi u crvena krvna zrnca.

### Biotransformacija

Nakon oralne primene izotretinoina, u plazmi su identifikovana tri glavna metabolita: 4-okso-izotretinoin, tretinoin (all-trans retinoiniska kiselina) i 4-okso-tretinoin. Ovi metaboliti su pokazali biološku aktivnost u nekoliko *in vitro* testova. U kliničkim studijama se pokazalo da 4-okso-izotretinoin značajno doprinosi aktivnosti izotretinoina (smanjenje nivoa ekskrecije sebuma bez povećanja nivoa izotretinoina i tretinoina u plazmi). Ostali manji metaboliti predstavljaju konjugate glukoronida. Glavni metabolit je 4-okso-izotretinoin, koji u stanju ravnoteže postiže koncentracije u plazmi koje su 2,5 puta veće od koncentracija koje postiže osnovno jedinjenje.

Budući da se i izotretinoin i tretinoin (*all-trans*-retinoiniska kiselina) reverzibilno konvertuju jedan u drugi, metabolizam tretinoina je tesno povezan sa metabolizmom izotretinoina. Procenjeno je da 20-30% doze izotretinoina se metaboliše izomerizacijom.

Enterohepatična cirkulacija može imati značajnu ulogu u farmakokinetici izotretinoina kod ljudi. Metabolička ispitivanja *in vitro* pokazala su da je nekoliko CYP enzima uključeno u konverziju izotretinoina u 4-okso-tretinoin i tretinoin. U ovom smislu nijedna izoforma se nije pokazala predominantnom. Izotretinoin i njegovi metaboliti ne utiču značajno na aktivnost enzima citohrom peroksidaze.

### Eliminacija

Približno jednaki delovi doze izlučuju se urinom i fecesom nakon oralne primene radioaktivno obeleženog izotretinoina. Terminalno poluvreme eliminacije neizmenjenog leka, nakon oralne primene kod pacijenata sa aknama iznosi 19 sati. Terminalno poluvreme eliminacije 4-okso-izotretinoina je duže, sa srednjom vrednosti od 29 sati.

Izotretinoin je retinoid koji prirodno nastaje i endogene koncentracije retinoida se dostižu u roku od oko približno dve nedelje po prestanku terapije izotretinoinom.

### Oštećenje funkcije jetre

Budući da je izotretinoin kontraindikovano kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre, informacije o kinetici izotretinoina kod ovih pacijenata su ograničene.

### Oštećenje funkcije bubrega

Bubrežna insuficijencija ne dovodi do značajnog smanjenja klirensa iz plazme bilo izotretinoina ili 4-okso-izotretinoina.

## **5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka**

### Akutna toksičnost

Akutna oralna toksičnost izotretinoina je utvrđena kod različitih životinjskih vrsta. LD50 je oko 2000 mg/kg kod kunića, oko 3000 mg/kg kod miševa i preko 4000 mg/kg kod pacova.

### Hronična toksičnost

Dugotrajne studije na pacovima u trajanju od preko 2 godine (doze izotretinoina 2, 8 i 32 mg/kg/dan) daju dokaze o parcijalnom gubitku dlake i povećanim vrednostima triglicerida u plazmi, u grupama sa većim dozama. Spektar neželjenih dejstava izotretinoina kod glodara veoma liči na neželjena dejstva vitamina A, samo bez obimne kalcifikacije tkiva i organa koja je primećena sa vitaminom A kod pacova. Promene ćelija jetre, koje su uočene kod vitamina A, nisu zabeležene kod izotretinoina.

Sva zabeležena neželjena dejstva sindroma hipervitaminoze A su se spontano povlačila posle prekidanja terapije izotretinoinom. Čak su se i eksperimentalne životinje, u jako lošem opštem stanju, značajno oporavile u periodu od 1 do 2 nedelje.

#### Teratogenost

Kao i drugi derivati vitamina A, izotretinoin je pokazao teratogeno i embriotoksično dejstvo u ispitivanjima na životinjama.

Zbog teratogenog potencijala izotretinoina postoje terapijske posledice kod primene kod žena u reproduktivnoj dobi (videti odeljke 4.3, 4.4 i 4.6).

#### Mutagenost

Nisu utvrđena mutagena dejstva izotretinoina u *in vitro* eksperimentima ili *in vivo* ispitivanjima na životinjama.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1. Lista pomoćnih supstanci**

#### Aknova, kapsula, meka, 10 mg:

##### *Sastav punjenja kapsule:*

Ulje soje;  
alfa-Tokoferolacetat;  
Dinatrijum-edetat, dihidrat;  
Butilhidroksianizol;  
Ulje soje, hidrogenizovano;  
Palmino ulje, hidrogenizovano;  
Pčelinji vosak, žuti;

##### *Sastav meke želatinske kapsule:*

Sorbitol, tečni, kristališući (E 420);  
Želatin;  
Glicerol;  
Titan-dioksid (E171);  
Boja Ponceau 4R (E124);  
Gvožđe(III)-oksid, crni (E172).

#### Aknova, kapsula, meka, 20 mg:

##### *Sastav punjenja kapsule:*

Ulje soje;  
alfa-Tokoferolacetat;  
Dinatrijum-edetat, dihidrat;  
Butilhidroksianizol;  
Ulje soje, hidrogenizovano;  
Palmino ulje, hidrogenizovano;  
Pčelinji vosak, žuti;

##### *Sastav meke želatinske kapsule:*

Sorbitol, tečni, kristališući (E420);  
Želatin;  
Glicerol;  
Titan-dioksid (E171);  
FD&C blue #2 aluminium lake  
Boja Ponceau 4R(E124);

## **6.2. Inkompatibilnost**

Nije primenljivo.

## **6.3. Rok upotrebe**

2 godine

## **6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju**

Čuvati na temperaturi do 30 °C, u originalnom pakovanju radi zaštite od vlage.

## **6.5. Priroda i sadržaj pakovanja**

Unutrašnje pakovanje leka je aluminijum/aluminijum blister sa 5 kapsula, mekih.  
Spoljašnje pakovanje leka je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 6 blistera (30 kapsula, mekih) i Uputstvo za lek.

## **6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)**

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

## **7. NOSILAC DOZVOLE**

GALENICA AD BEOGRAD, Batajnički drum b.b., Beograd

## **8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET**

Broj prve dozvole:

Aknova, kapsula, meka, 30 x (10 mg): 515-01-03822-18-001

Aknova, kapsula, meka, 30 x (20 mg): 515-01-03823-18-001

## **9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET**

Datum prve dozvole:15.07.2019.

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Jul, 2019.