Fiyat ve Detaylar: https://www.ilacprospektusu.com/ilac/70/zoretanin-10-mg-30-kapsul
ATC Kodu: https://www.ilacprospektusu.com/ara/ilac/atc/D10BA01

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ZORETANİN 10 mg yumuşak jelatin kapsül

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:
Bir yumuşak jelatin kapsül 10 mg izotretinoin içerir.

Yardımcı maddeler:
Soya yağı ..... 132,800 mg
Disodyum edetat ..... 0,500 mg
Kısmen hidrojenize soya yağı..... 7,700 mg
Sorbitol solüsyonu %70 (kristalize olmayan)... 5,310 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).

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.

Kapsüller yemeklerle birlikte günde bir veya iki kez alınmalıdır.

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 maksimum etkililiğe ulaşmak için tolere edilebilen en yüksek dozda tedaviye devam edilmelidir.

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 dayanabileceği maksimum 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.

Geriyatrik popülasyon
Doz ayarlaması gerekli değildir.

4.3. Kontrendikasyonlar

ZORETANİN aşağıdaki durumlarda kontrendikedir:

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadın hastalarda
- Kadın hasta tüm korunma koşullarına uymadığında gebe kalma potansiyeli bulunan kadın hastalarda (Bkz. 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri)

Hamile ve emziren kadınlarda
- ZORETANİN hamile veya emziren kadın hastalarda kontrendikedir. (Bkz. 4.6 Gebelik ve laktasyon)

Tetrasiklinler
- Tetrasiklinlerle birlikte tedavi gören hastalarda (Bkz. 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Karaciğer yetmezliği
- Karaciğer yetmezliği (Bkz. 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

A hipervitaminozisi
- Daha önceden A hipervitaminozisi olan hastalar (Bkz. 4.8 İstenmeyen etkiler).

Yükselmiş kan lipid değerleri
- Aşırı düzeyde yükselmiş kan lipid değerleri olan hastalar (Bkz. 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Aşırı duyarlılık
- ZORETANİN, izotretinoine veya ilacın içeriğindeki diğer maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olan hastalarda kontrendikedir.

- ZORETANİN, soya yağı ve hidrojene soya yağı içerir. Bu nedenle, ZORETANİN soyaya alerjisi olanlarda kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

ZORETANİN TERATOJENİKTİR.

Kısa süreli olsa dahi, ZORETANİN'in herhangi bir miktar kullanımı sırasında gebelik meydana gelirse, yüksek düzeyde sakat çocuk doğurma riski bulunmaktadır. İlaca maruz kalan tüm fetuslar potansiyel olarak etkilenebilir.

ZORETANİN, korunma koşullarının tümü sağlanmadığı sürece, gebe kalma potansiyeli bulunan kadın hastalarda kontrendikedir.

Gebeliği önleme ile ilgili bilgiler, hastalara hem sözlü hem de yazılı olarak verilmelidir.

Gebeliğin önlenmesi

Kadın hasta aşağıdakilerden emin olmalıdır:

- Hasta teratojenik riski anlamalıdır.
- Hasta ilacın kullanımına yönelik uyarıları anlayabilecek ve uygulayabilecek durumda olmalıdır.
- Hasta doktor tarafından ZORETANİN tedavisi sırasında ve tedavi bitimini izleyen 1 ay boyunca gebe kalmanın tehlikeleri konusunda bilgilendirilmiş olmalıdır.
- Hasta ZORETANİN tedavisine başlamadan bir ay evvel, tedavi sırasında ve tedavi kesildikten sonraki bir ay boyunca gebelikle ilgili önlemleri aralıksız uyguluyor olmasının gerekliliğini anlamış ve kabul etmiş olmalıdır. Bariyer yöntemi dahil, en az 1, ve tercihen 2, komplementer kontraseptif önlem kullanılmalıdır.
- Tedaviye başlamadan iki hafta evvel hastadan negatif gebelik testi alınmış olmalıdır. Hasta, tedavi süresince ve tedavinin kesilmesini takiben 5 hafta boyunca hamilelik testi yaptıracağını kabul etmelidir.
- Hasta, ZORETANİN tedavisine bir sonraki normal menstrüel dönemin ikinci veya üçüncü gününde başlamalıdır.
- Hasta, kontraseptif önlemlerin başarısızlığına karşı uyarılmış olmalıdır.
- Hasta, aylık sıkı takip gerekliliğini anlamalıdır.
- Hasta, hamileliğin potansiyel sonuçları ve hamilelik riski olduğunda hekime derhal danışmasının gerektiğini anlamış ve konu hakkında bilgilendirilmiş olmalıdır.
- Hasta, amenore olduğunda bile, etkili kontrasepsiyon hakkındaki tüm tavsiyelere uymalıdır.
- Hasta, relaps durumunda ZORETANİN tedavisinden bir ay evvel, tedavi sırasında ve tedaviden sonraki bir ay süresince aynı kesintisiz ve etkili kontraseptif önlemleri uygulamalıdır ve uyulması gereken aynı gebeliği önleyici değerlendirmeleri izlemelidir.
- Hasta, uyarıları tamamen anlamalıdır ve kendisine anlatıldığı gibi uygulanabilir gebeliği önleyici tedbirlere uyacağına dair istekli olduğunu kabul etmelidir.
- Hasta, zorunlu kontraseptif önlemleri kullanmalıdır ve bu önlemlere uyabilme konusunda bilinçli olmalıdır.

Reçete eden hekim, herhangi bir gebelik riski olmadığını gösteren zorlayıcı sebepleri göz önünde bulundurmadığı sürece, belirtilen koşullar halihazırda cinsel aktivitesi olmayan kadın hastalar için de ayrıca geçerlidir. Kısırlık geçmişi sebebiyle normalde kontrasepsiyon uygulamayan kadın hastalar (histerektomi durumu dışında) veya cinsel aktivite yokluğu olduğunu iddia edenler dahil, kadın hastalara ZORETANİN kullanırken yukarıda belirtilen talimatları takip ederek etkili kontraseptif önlemleri kullanmaları konusunda tavsiye verilmelidir.

Reçete eden hekim aşağıdakilerden emin olmalıdır:

- Hastanın, şiddetli akne formlarına (nodüler veya konglobat akne veya kalıcı iz bırakma riskindeki akne) ve sistemik antibakteriyel ve topikal tedavi ile birlikte standart tedavilere yanıt vermeyen akneye sahip olduğundan.
- Tedavi öncesinde, süresince ve tedavinin kesilmesini takiben 5 hafta boyunca negatif gebelik testi alındığından. Gebelik testinin gün ve sonuçlarının belgelendiğinden.
- Hastanın, bariyer yöntemi dahil, en az 1 ve tercihen 2 etkili kontrasepsiyon yöntemini, tedaviye başlamadan en az bir ay önce kullanmış olduğundan ve tedavi sırasında ve tedavinin kesilmesinden sonraki en az 1 ay süresince etkili kontrasepsiyon kullanmaya devam ediyor olduğundan.
- Hastanın, yeterli derecede anladığının teyidi dahil, yukarıda listelenen gebeliği önleyici koşullara uygun olduğundan
- Hastanın, sözü edilen koşulları kabul ettiğinden

ZORETANİN tedavisi sırasında veya sonraki bir ay içerisinde bu önlemlere rağmen gebe kalındığında, fetusta çok ciddi malformasyon riski büyüktür (özellikle merkezi sinir sistemi, kalp ve büyük kan damarları etkilenir). Ayrıca spontan düşük riski de fazladır. Eğer gebelik oluşursa, hekim ve hasta gebeliğe devamın uygunluğunu konuşmalıdır.

Kontrasepsiyon

- Bayan hastalara, gebeliğin önlenmesi hakkında kapsamlı bilgi verilmelidir ve eğer etkili kontrasepsiyon kullanmıyorlarsa onlara kontraseptif tavsiye verilmelidir.
- Minimum gereklilik olarak, potansiyel gebelik riski altında olan bayan hastalar en az bir etkili kontrasepsiyon yöntemi kullanmak zorundadır. Tercihen hasta bariyer yöntemi dahil kontrasepsiyonun iki tamamlayıcı formunu kullanmalıdır. Amenore hastalar dahil, kontrasepsiyona tedavinin kesilmesini takiben en az 1 ay boyunca devam edilmelidir.

Gebelik testi

- Lokal deneyimlere göre, medikal olarak desteklenmiş minimum 25 MIU/ml hassaslıktaki gebelik testlerinin, menstrüel dönemin ilk 3 gününde şu şekilde uygulanması önerilmektedir.

Tedavi öncesinde:

- Kontrasepsiyona başlamadan evvel gebelik riskini saf dışı bırakmak amacıyla, başlangıçta gebelik testi uygulanması önerilmektedir. Testin gün ve sonuçları kaydedilmelidir. Düzenli adet görmeyen hastalarda, bu gebelik testinin zamanlaması hastanın cinsel aktivitesini yansıtmalıdır ve hastanın son korunmasız cinsel ilişkisinden yaklaşık 3 hafta sonra yapılmalıdır. Reçete eden hekim hastayı kontrasepsiyon konusunda bilgilendirmelidir.
- Gebelik testi, görüşme sırasında veya hekim ziyaretinin 3 gün öncesinde gerçekleştirilmelidir ve en az 1 ay boyunca hasta etkili kontrasepsiyon kullanana kadar ZORETANİN kullanımı ertelenmelidir. Bu test, ZORETANİN ile tedaviye başladığında hastanın hamile olmadığını garanti etmektedir.

Takip ziyaretleri:

- Takip ziyaretlerinin zamanı 28 günlük aralıklar ile ayarlanmalıdır. Aylık olarak tekrarlanan gebelik testlerine ihtiyaç, hastanın cinsel aktivitesi ve son menstrüel geçmişi (anormal adet, kaçırılan periyod ve amenore) göz önünde bulundurularak, lokal deneyimlere göre belirlenmelidir. Belirtildiğinde, takip eden gebelik testi hekim ziyaret gününde veya ziyaretin 3 gün öncesinde gerçekleştirilmelidir.

Tedavi bitimi:

- Tedavi bittikten 5 hafta sonra, herhangi bir hamilelik şüphesine yer vermemek amacıyla, kadın hastalar son bir gebelik testi uygulamalıdır.

Erkek hastalar

Mevcut veriler, ZORETANİN alan hastaların semen ve seminal sıvısından gelen maternal maruziyet seviyesinin, ZORETANİN'in teratojenik etkileri ile ilişkilendirmeye yetmediğini göstermektedir.

Erkek hastalara, ilaçlarını kimseyle, özellikle kadınlarla, paylaşmamaları konusu hatırlatılmalıdır.

Ek önlemler

Mikrodozdaki progestron preparatlar (minihaplar), ZORETANİN tedavisi sırasında gebelikten korunmak için yeterli olmayabilir.

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

ZORETANİN tedavisi sırasında ve tedavinin bitimini izleyen 1 aylık dönem içerisinde, kazaen maruziyeti ve hamile kan alıcısının fetusuna potansiyel riski önlemek amacıyla hastaların kan bağışında bulunmaları engellenmelidir.

Psikiyatrik bozukluklar
ZORETANİN tedavisi gören hastalarda depresyon, agresif ve suç işlemeye yönelik davranışlarda artış, psikotik semptomlar ve nadiren intihar girişimleri ve intihar bildirilmiştir. Bu olaylar için, nedensel bir ilişki bağlantısı bulunamamıştır. Depresyon geçmişi olan hastalara özel ilgi gösterilmeli ve bütün hastalar, depresyon belirtileri açısından izlenmeli ve gerekiyorsa uygun bir tedavi için yönlendirilmelidirler. Ancak, ZORETANİN'in kesilmesi semptomları hafifletmeyebilir ve bu nedenle ileri psikiyatrik ve psikolojik değerlendirme yapılması gerekebilir.

Deri ve subkütanöz doku bozuklukları
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. Jelli epilasyon, epidermal striping, yara izi veya dermatit riski taşıması nedeniyle ZORETANİN tedavisi sırasında ve tedaviden sonra 5-6 ay süreyle kullanılmamalıdır.

Lokal tahriş artabileceğinden, ZORETANİN'in topikal keratolitik veya eksfolyatif 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 ZORETANİN kullanımı ile ilişkilendirilen ciddi cilt reaksiyonları (Eritema Multiforme, Stevens-Johnson Sendromu ve Toksik Epidermal Nekroliz) raporları bulunmaktadır. Bu olaylar ciddi olabilir ve hastaneye yatış, sakatlık, hayatı tehdit edici olaylar veya ölümle sonuçlanabilir. Hastalar, şiddetli cilt reaksiyonları için yakından takip edilmeli ve gerekirse ZORETANİN tedavisinin sonlandırılması düşünülmelidir.

Göz bozuklukları
Kuru göz, korneada bulanıklık, azalan gece görüşü, keratit, blefarit ve konjunktivit genellikle tedavinin kesilmesini takiben geçmiştir. Kuru gözlere, yağlı göz merhemi uygulaması veya gözyaşı yedekleme tedavisinin uygulanması ile yardım edilebilir. Kuru gözlü hastalar keratit oluşma olasılığına karşı izlenmelidir. Görme bozuklukları yaşayan hastalar, göz doktoruna yönlendirilmeli ve ZORETANİN'in kesilmesi düşünülmelidir. Tedavi süresince, hastanın gözlük takmasına neden olabilen, kontak lens intoleransı meydana gelebilir.

ZORETANİN tedavisi sırasında azalan gece görüşü meydana gelmiştir ve çok nadiren tedavinin kesilmesini takiben devam edebilmiştir (Bkz. 4.8. İstenmeyen etkiler). 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. Görme problemleri dikkatle izlenmelidir.

Kas-iskelet ve eklem dokusu bozuklukları
Miyalji, artralji ve artan serum kreatin fosfokinaz oluşabilir ve etkin egzersize azalmış tolerans ile ilişkilendirilebilir (Bkz. Bölüm 4.8 İstenmeyen etkiler).

Keratinizasyon bozukluklarının tedavisi için birkaç yıl boyunca yüksek doz alımının sonrasında prematüre epifizeal klozür, 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. Bu nedenle, her bir hastada yarar/zarar oranının dikkatli bir değerlendirmesi yapılmalıdır.

Selim intrakraniyal hipertansiyon
ZORETANİN kullanımı birkaç (psödotümör serebri) selim intrakraniyal hipertansiyon vakasıyla ilişkili olmuştur, bunların bazılarında tetrasiklinlerle birlikte kullanım söz konusudur (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 ödemini içermektedir. Selim intrakraniyal hipertansiyon gelişen hastalar, ZORETANİN'i hemen kesmelidir. Bu nedenle, tetrasiklinlerle birlikte tedaviden kaçınılmalıdır.

Hepatobiliyer bozukluklar
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
Şiddetli 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, 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. Serum lipidlerdeki değişiklikler ayrıca perhiz kurallarının ölçülerine olan cevapla çözümlenebilir. Yaşamsal önem taşıyan bir akut pankreatitin 800 mg/dl veya 9 mmol/l'nin üzerinde artan serum trigliserit düzeyleri ile ilişkili olduğu bilinen bir gerçektir, dolayısıyla serum trigliserid düzeylerindeki klinik olarak anlamlı yükselmelerin kontrol edilmesi tavsiye edilmektedir (Bkz. 4.8. İstenmeyen etkiler). Bu sebepten, eğer kontrol edilemeyen hipretrigliseridemi veya pankreatit belirtileri gelişirse ZORETANİN kesilmelidir.

Gastrointestinal bozukluklar
ZORETANİN, daha önceden bağırsak bozukluğu geçmişi olmayan hastalarda enflamatuvar bağırsak hastalığı (bölgesel ileit dahil) ile ilişkilendirilmektedir. Bazı vakalarda bu durumun ZORETANİN tedavisi kesildikten sonra da devam ettiği görülmüştür. Şiddetli diyare (hemorajik), karın ağrısı, rektal kanama yaşayan hastalar, ZORETANİN'i hemen kesmelidir.

Alerjik reaksiyonlar
Sadece önceki topikal retinoid maruziyeti sonrasında, nadiren anafilaktik reaksiyonlar rapor edilmiştir. Seyrek olarak alerjik kütanöz reaksiyonları bildirilmiştir. Çoğu zaman kol ve bacaklar ve ekstrakütanöz bölümlerin purpurası (çürükler ve kırmızı lekeler) ile şiddetli alerjik vaskülit vakaları bildirilmiştir. Şiddetli alerjik reaksiyonlar, tedavinin kesilmesini ve dikkatli izlemeyi gerektirebilir.

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.

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

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler
Pediyatrik popülasyon
ZORETANİN kullanımı sırasında pediatrik 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 kalıtımsal früktoz intolerans problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

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

Bu tıbbi ürün 0,500 mg disodyum edetat ihtiva eder; yani esasında "sodyum içermez".

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

ZORETANİN ve A vitamininin aynı anda kullanılmaması gerekir çünkü A hipervitaminozisini yoğunlaştırabilir.

Ender vakalarda, bazıları tetrasiklinlerin birlikte kullanımı dahilinde olan, selim intrakranial hipertansiyona bağlı " psödotümör serebri" bildirilmiştir. Dolayısıyla tetrasiklinlerle destekleyici tedaviden kaçınılmalıdır. (Bkz. 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri). İzotretinoin ile etkileşim sonucu mikro dozdaki progestron preparatlarının etkisi azalmaktadır. Bu nedenle, mikro dozdaki progestron preparatları veya küçük dozdaki ilaçlar (minipill) kullanılmamalıdır. Sistemik kortikosteroidlerin osteoporoza neden oldukları bilinmektedir. Izotretinoinin sistemik kortikosteroidlerle birlikte kullanımda kemik kaybında artışa yol açıp açmadığına dair bir çalışma bulunmamaktadır. Bu yüzden birlikte kullanımda dikkatli olunmalıdır.

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

4.6. Gebelik ve laktasyon

Gebelik, ZORETANİN ile tedavide mutlak kontrendikasyondur. 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.

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.

Gebelik dönemi
ZORETANİN tedavisiyle ilişkili olarak önemli fetal malformasyonlar bildirilmiştir: Merkezi sinir sistemi anormallikleri (Hidrosefali, serebellar malformasyonlar/anormallikler, mikrosefali), yüzde dismorfi, 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)
ZORETANİN tedavisi sırasında veya sonraki bir ay içerisinde bu önlemlere rağmen gebe kalındığında, fetusta çok ciddi malformasyon olma riski büyüktür (özellikle merkezi sinir sistemi, kalp ve büyük kan damarları etkilenir). Ayrıca spontan düşük riski de büyüktür.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

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).

4.8. İstenmeyen etkiler

ZORETANİN kullanımı ile ilişkilendirilen yan etkilerin bazıları doz orantılıdır. Önerilen dozlarda zarar/yarar oranı hastalığın şiddeti göz önüne alındığında genelde kabul edilebilir düzeydedir. Yan etkiler, doz değiştirildikten veya tedavi kesildikten sonra genellikle geri dönüşlüdür, ancak bazıları tedavi durdurulduktan sonra da devam edebilir.

Aşağıda listelenen advers reaksiyonlar, ZORETANİN inceleme çalışmalarından elde edilen deneyimleri ve pazarlama sonrası deneyimlerini yansıtmaktadır. Bu olayların bazılarının ZORETANİN tedavisiyle ilişkisi bilinmemektedir. ZORETANİN alan hastalardaki yan etkilerin ve

advers reaksiyonların çoğu, çok yüksek dozda A vitamini alan hastalarda tarif edilenler (cilt ve mukoz dokularının kuruluğu, örneğin dudaklar, nazal yollar ve gözler) ile benzerdir.

Aşağıdaki semptomlar ZORETANİN'in en sık bildirilen istenmeyen yan etkilerdir: Deride kuruma, mukozalarda kuruma örneğin dudaklar, şilit, burun mukozası (epistaksis), farinks (ses kısıklığı), gözler (konjunktivit, geri dönüşümlü kornea opaklığı ve kontakt lenslere intolerans).

Çok yaygın (≥1/10); yaygın (≥1/100 ila < 1/10); yaygın olmayan (≥1/1.000 ila < 1/100); seyrek(≥1/10.000 ila < 1/1.000); çok seyrek (<1/10.000), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar: Çok seyrek	Gram pozitif mikroorganizmalara *(Staphylococcus aureus)* bağlı lokal veya sistemik enfeksiyonlar.
Kan ve lenf sistemi hastalıkları: Çok yaygın Yaygın Çok seyrek	Anemi, kırmızı kan hücresi parametrelerinde bozukluk (kırmızı kan hücrelerinin sayısında azalma ve hematokrit, sedimentasyon oranının yükselmesi gibi), platelette artma veya platelet sayısında (trombositopeni) azalma. Beyaz kan hücre sayısında azalma, Nötropeni Lenfadenopati
Bağışıklık sistemi hastalıkları: Seyrek	Alerjik deri reaksiyonu, anafilaktik reaksiyonlar, sistemik aşırı duyarlılık
Metabolizma ve beslenme hastalıkları: Çok seyrek	Diabetes mellitus, hiperürisemi
Psikiyatrik hastalıkları Seyrek Çok seyrek	Depresyon, şiddetli depresyon, agresif davranışlarda artış, anksiyete, davranış değişiklikleri Davranış bozuklukları, intihar girişimi, intihar
Sinir sistemi hastalıkları: Yaygın Çok seyrek	Baş ağrısı, İntrakranial basınç artışı (psödotümör), nöbetler, bitkinlik, baş dönmesi

Göz hastalıkları: Çok yaygın Çok seyrek	 Blefarit, konjuktivit, göz kuruluğu, göz iritasyonu Bulanık görme, lentiküler katarakt, nadiren renk görünüşünde sıkıntı, kontak lens intoleransı, kornea opaklığı, karanlığa uyum bozuklukları (gece görünüşünün azalması), keratit, selim intrakraniyal hipertansiyon belirtisi olarak Papila ödemi, fotofobi, fotoalerjik reaksiyonlar.
Kulak ve iç kulak hastalıkları: Çok seyrek	 Belli frekansları duyma bozukluğu
Vasküler hastalıkları: Çok seyrek	 Vaskülit (Örneğin; Wegener granülomatozu, alerjik vaskülit),
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları: Yaygın Çok seyrek	 Epistaksis, nazal kuruluk, nazofarenjit Bronkospazm (özellikle astım hastalarında), ses kısıklığı
Gastrointestinal hastalıkları: Çok seyrek Sıklığı bilinmeyen	 Kolit, ileit gibi enflamatuar barsak hastalığı, boğaz kuruluğu, hemoraji, şiddetli diyare, bulantı, pankreatit (bkz Bölüm 4.4) Özofajit ve özofajiyal ülserasyon, dış eti kanaması ve enflamasyonu
Hepato-bilier hastalıkları: Çok yaygın Çok seyrek	 Transaminaz değerlerinde artış (bkz. Bölüm 4.4) Hepatit
Deri ver deri altı doku hastalıkları: Çok yaygın Seyrek Çok seyrek Sıklığı bilinmeyen	 Şilit, dermatit, ciltte kuruluk, pruritus, deri frajilitesi Geri dönüşlü olarak saç dökülmesi Akne fulminans, akne alevlenmesi, eritem (yüzde), ekzantem, saç bozuklukları, hirşutizm, tırnak distrofisi, paronişi, fotosensitivite, piyojenik granülom, hiperpigmentasyon, terleme Eriteme multiforme, Stevens-Johnson sendromu ve toksik epidermal nekroliz

Kas- iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları:	
Çok yaygın	Artralji (eklem ağrısı), miyalji (kas ağrısı), sırt ağrısı.
Çok seyrek	Artrit, ligament ve tendonların kalsifikasyonu ve diğer kemik değişiklikleri, epifiz, erken füzyon, hiperostozis, azalan kemik yoğunluğu, tendinit.
Sıklığı bilinmeyen	Rabdomiyoliz
Böbrek ve idrar hastalıkları:	
Çok seyrek	Glomerülonefrit
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları:	
Çok seyrek	Granüllü doku oluşumunda artış, keyifsizlik
Araştırmalar:	
Çok yaygın	Serum trigliserid düzeyinde artış, HDL'de azalma,
Yaygın	Kolesterol düzeyinde artış, kan glikozunda artış, hematüri ve proteinüri
Çok seyrek	Serum kreatin fosfokinaz değerinde artış

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. İzotretinoinin kazara veya kasıtlı doz aşımı belirtileri benzer olacaktır. Bu belirtilerin geri dönüşümlü olması ve tedavi gerektirmeden hafiflemesi beklenir. Aşırı dozdan sonraki ilk saatlerde midenin boşaltılması endikedir.

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 pozisyonda 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 küçülmeyle ilişkilidir. Ayrıca izotretinoinin dermal antienflamatuar etkisi de kanıtlanmıştır.

Etkinlik/Klinik çalışmalar
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; aknede düzenli farklılaşma programını yeniden düzenleyici bir etki gösterdiği gözükmektedir.

Sebum, *propionibacterium acnes*'in büyümesi için majör substrattır, dolayısıyla azalmış sebum üretimi kanalın bakteriyel kolonizasyonunu baskılar.

5.2. Farmakokinetik özellikler

İzotretinoin ve onun metabolitlerinin kinetiği lineer olduğundan tedavi sırasındaki plazma konsantrasyonları tek doz verilerinden elde edilebilir. Bu özellik karaciğerde ilaç metabolize eden enzimlerin aktivitesinin izotretinoin ile indüklenmediğini de kanıtlar.

Emilim:
İzotretinoinin gastrointestinal sistemden emilimi değişkendir; mutlak biyoyararlanımı henüz bilinmemektedir çünkü bu bileşik insanlarda intravenöz preparasyon olarak kullanıma uygun değildir. Bununla beraber köpeklerde yapılan çalışmaların genelleştirilmesi sistemik biyoyararlanımın oldukça düşük ve değişken düzeyde olduğunu göstermektedir. Akne hastalarında aç hastaya günde 80mg izotretinoin verildikten 2-4 saat sonra kanda sağlanan kararlı durumda maksimum konsantrasyonun (C_{maks}) 310 ng/ml olduğu saptandı (aralık: 188-473 ng/ml). İzotretinoinin eritrositlere girişi zayıf olduğundan plazmadaki konsantrasyonları kandaki konsantrasyonlarından yaklaşık 1.7 kat daha yüksektir. İzotretinoin besinlerle alındığında biyoyararlanımı açlığa kıyasla iki kat daha fazladır.

Dağılım:
İzotretinoin plazma proteinlerine ve özellikle de albumine bağlanır (≥% 99.9); dolayısıyla serbest izotretinoin (=farmakolojik açıdan aktif) oranı çok geniş bir terapötik konsantrasyon aralığında %0.1'den düşüktür.

İzotretinoinin insanlardaki dağılım hacmi saptanmamıştır çünkü bu bileşik insanlarda intravenöz preparasyon olarak kullanıma uygun değildir.

Günde iki kere 40 mg ile tadavi edilen şiddetli aknesi olan hastalarda izotretinoinin kandaki kararlı durum konsantrasyonları ($C_{min,ss}$) 120-200 ng/ml arasında değişir; bu hastalarda 4-okso-izotretinoin konsantrasyonu izotretinoin konsantrasyonlarından 2-5 kat daha yüksektir. İnsanlarda izotretinoinin dokulara dağılımıyla ilgili çok az bilgi vardır. Epidermisteki izotretinoin konsantrasyonu serumdakinin yarısı kadardır.

Metabolizma
İzotretinoinin oral yolla alınmasından sonra plazmada 3 ana metabolit tanımlanmıştır: 4-okso-izotretinoin, tretinoin (all-trans konumdaki retinoik asit) ve 4-okso-tretinoin. Ana metabolit, kararlı durumda esas bileşiğinkinden 2.5 kat daha yüksek plazma konsantrasyonlarındaki 4-okso-izotretinoindir. Glukuronid konjügatları içeren başka küçük metabolitler de saptanmıştır ancak tamamen tanımlanamamışlardır.

İzotretinoin metabolitleri birkaç in vitro testte biyolojik aktivite göstermiştir. Böylece hastalarda gözlenen klinik profil, izotretinoin ve metabolitlerinin farmakolojik aktivitesinin sonucu olabilir.

İzotretinoin ve tretinoin (all-trans konumdaki retinoik asit) geri dönüşümlü olarak metabolize olduğundan (=yenilenebilir), 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.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

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

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Akut toksisite
İzotretinoinin akut toksisitesi, çeşitli hayvan türlerinde belirlenmiştir. LD_{50} 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'nınkine benzemektedir, ancak sıçanlardaki vitamin A ile gözlenen yoğun doku ve organ kalsifikasyonlarını içermemektedir. Vitamin A ile gözlenen karaciğer hücre değişiklikleri, izotretinoin ile meydana gelmemiştir.

A hipervitaminozisi 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).

Fertilite
Terapötik dozlarda izotretinoin, spermlerin sayısını, motilitesini, morfolojisini etkilemez ve izotretinoin alan erkekler tarafından embriyonun oluşumunu ve gelişimini tehdit etmez.

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
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'nin 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

Actavis İlaçları A.Ş.
Gültepe Mah. Polat İş Merkezi 34394 Levent-Şişli/İstanbul
Tel: (0212) 316 67 00
Faks: (0212) 264 42 68

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

-