Fiyat ve Detaylar: https://www.ilacprospektusu.com/ilac/57/aknetrent-20-mg-yumusak-jelatin-30-kapsul
ATC Kodu: https://www.ilacprospektusu.com/ara/ilac/atc/D10BA01

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

AKNETRENT ® 20 mg yumuşak jelatin kapsül

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:
Bir yumuşak jelatin kapsül 20 mg izotretinoin içerir.

Yardımcı maddeler:

Rafine soya yağı	214.00 mg
Hidrojenlenmiş soya yağı	40.00 mg
Kısmen hidrojenlenen soya yağı	50.00 mg

Yardımcı maddeler için, bkz. 6.1.

3. FARMASÖTİK FORM

Yumuşak jelatin kapsül

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

AKNETRENT 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 başlamadan önceki iki hafta içinde negatif gebelik testi sonucu alınmalıdır.
(Tedavi sırasında her ay gebelik testlerinin yapılması tavsiye edilir.)
3.AKNETRENT tedavisine başlamadan önce, hekim, gebe kalma potansiyeli bulunan hastalara, alınacak önlemler, çok ağır fetal malformasyon riski ve AKNETRENT 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, AKNETRENT tedavisi sırasında veya tedavi bırakıldıktan sonraki bir ay içinde gebe kaldığı takdirde, fetusta ağır bir

malformasyonun görülme riski çok yüksektir (örneğin, eksensefali).

Standart doz

AKNETRENT, sistemik retinoid kullanımı konusunda deneyimli ve izotretinoin 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).

AKNETRENT'e verilen terapötik yanıt ve advers etkiler doza bağlıdır ve hastalarda değişkenlik gösterir. Bu durum tedavi sırasında her hasta için ayrı doz ayarlamasını gerektirir. AKNETRENT 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, AKNETRENT 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, 1 mg/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

AKNETRENT 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 veya emziren kadınlarda

- AKNETRENT 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

- AKNETRENT, izotretinoine veya ilacın içeriğindeki diğer maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olan hastalarda kontrendikedir. AKNETRENT, soya yağı, kısmen hidrojene olmuş soya yağı ve hidrojene soya yağı içerir. Bu nedenle, AKNETRENT soyaya alerjisi olanlarda kontrendikedir.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

AKNETRENT TERATOJENİKTİR.

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

AKNETRENT, 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 AKNETRENT tedavisi sırasında ve tedavi bitimini izleyen 1 ay boyunca gebe kalmanın tehlikeleri konusunda bilgilendirilmiş olmalıdır.
- Hasta AKNETRENT 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, AKNETRENT 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 AKNETRENT 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 AKNETRENT 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 suresince 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.

AKNETRENT 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 AKNETRENT kullanımı ertelenmelidir. Bu test, AKNETRENT 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, AKNETRENT alan hastaların semen ve seminal sıvısından gelen maternal maruziyet seviyesinin, AKNETRENT'in teratojenik etkileri ile ilişkilendirmeye yetmediğini göstermektedir.

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

Ek önlemler

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

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

AKNETRENT 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

AKNETRENT 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, AKNETRENT'in kesilmesi semptomları hafifletmeyebilir ve bu nedenle ileri psikiyatrik veya 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, AKNETRENT tedavisi sırasında ve tedaviden sonraki 5-6 ay süresince kullanılmamalıdır. Jelli epilasyon, epidermal striping, yara izi veya dermatit riski taşıması nedeniyle AKNETRENT tedavisi sırasında ve tedaviden sonra 5-6 ay süreyle kullanılmamalıdır.

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

AKNETRENT 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 AKNETRENT 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 AKNETRENT 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 AKNETRENT'in kesilmesi düşünülmelidir. Tedavi süresince, hastanın gözlük takmasına neden olabilen, kontak lens intoleransı meydana gelebilir.

AKNETRENT 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 tolarens ile ilişkilendirilebilir (Bkz. 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 kümilatif 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
AKNETRENT 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, AKNETRENT'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, AKNETRENT 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 trigliserid 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 hipertrigliseridemi veya pankreatit belirtileri gelişirse AKNETRENT kesilmelidir.

Gastrointestinal bozukluklar
AKNETRENT, daha önceden bağırsak bozukluğu geçmişi olmayan hastalarda enflamatuvar bağırsak hastalığı (bölgesel ileit dahil) ile ilişkilendirilmektedir. Bazı vakalarda bu durumun AKNETRENT tedavisi kesildikten sonra da devam ettiği görülmüştür. Şiddetli diyare (hemorajik), karın ağrısı, rektal kanama yaşayan hastalar, AKNETRENT'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
AKNETRENT 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, AKNETRENT tedavisi sırasında açlık kan şekerlerinin yükseldiği bildirilmiştir ve yeni diyabet olguları teşhis edilmiştir.

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

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

AKNETRENT 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. İzotretinoinin sistemik kortikosteroidlerle birlikte kullanımda kemik kaybında artışa yol açıp açmadığına dair bir çalışma bulunmamaktadır. Bu yüzden birlikte kullanımda dikkatli olunmalıdır.
Lokal tahrişi artabileceğinden, AKNETRENT'in topikal keratolitik veya eksfolyatif akne karşıtı ajanlarla birlikte kullanılması engellenmelidir.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Gebelik, AKNETRENT ile tedavide mutlak kontrendikasyondur. Eğer bu uyarılara rağmen, AKNETRENT 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 AKNETRENT tedavisi sırasında bu tip önlemler alması uyarısında bulunulmalıdır.

Gebelik dönemi
AKNETRENT 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. AKNETRENT 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
AKNETRENT yüksek derecede lipofilik olduğundan ilacın anne sütüne geçme olasılığı fazladır. Advers etki potansiyeli taşıdığından emziren annelerde AKNETRENT kullanımı kontrendikedir.
Üreme yeteneği (fertilite)

AKNETRENT tedavisi sırasında veya sonraki bir ay içersinde 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

AKNETRENT 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

AKNETRENT 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, AKNETRENT inceleme çalışmalarından elde edilen deneyimleri ve pazarlama sonrası deneyimlerini yansıtmaktadır. Bu olayların bazılarının AKNETRENT tedavisiyle ilişkisi bilinmemektedir. AKNETRENT 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 AKNETRENT'in en sık bildirilen istenmeyen yan etkileridir: 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	Anemi, kırmızı kan hücresi parametrelerinde bozukluk (kırmızı kan hücrelerinin sayısında azalma ve hematokrit, sedimentasyon oranının

Yaygın Çok seyrek	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 hastalıklar: 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, konjunktivit, göz kuruluğu, göz iritasyonu Bulanık görme, lentiküler katarakt, nadiren renk görüşünde sıkıntı, kontak lens intoleransı, kornea opaklığı, karanlığa uyum bozuklukları (gece görüşünün azalması), keratit, selim intrakraniyal hipertansiyon belirtisi olarak papila ödemi, fotofobi, fotoalerjik reaksiyonlar.
Kulak ve iç kulak hastalıkları: Çok seyrek	Belli frekansları duyma bozukluğu.
Vasküler hastalıklar: Çok seyrek	Vaskülit (Örneğin; Wegener granülomatozu, alerjik vaskülit),
Solunum sistemi hastalıkları Yaygın Çok seyrek	Epistaksis, nazal kuruluk, nazofarenjit Bronkospazm (özellikle astım hastalarında), ses kısıklığı
Gastrointestinal hastalıklar: Çok seyrek	Kolit, ileit gibi enflamatuvar barsak

	hastalığı, boğaz kuruluğu, hemoraji, şiddetli diyare, bulantı, pankreatit (bkz Bölüm 4.4)
Sıklığı bilinmeyen	Özofajit ve özofajiyal ülserasyon, diş eti kanaması ve enflamasyonu,
Hepato-bilier hastalıkları:	
Çok yaygın	Transaminaz değerlerinde artış (bkz. Bölüm 4.4)
Çok seyrek	Hepatit
Deri ve deri altı doku hastalıkları:	
Çok yaygın	Şilit, dermatit, ciltte kuruluk, pruritus, deri frajilitesi
Seyrek	Geri dönüşlü olarak saç dökülmesi
Çok seyrek	Akne fulminans, akne alevlenmesi, eritem (yüzde), ekzantem, saç bozuklukları, hirşutizm, tırnak distrofisi, paronişi, fotosensitivite, piyojenik granülom, hiperpigmentasyon, terleme
Sıklığı bilinmeyen	Eritema 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 yolu hastalıkları:	
Çok seyrek	Glomerülonefrit.
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar:	
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

İzotretinoin, A vitamini türevidir. İzotretinoinin 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

AKNETRENT'in etken maddesi olan izotretinoin, all-trans pozisyonda olan retinoik asidin (tretinoin) bir stereoizomeridir. İzotretinoinin 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 antienflamatuvar etkisi de kanıtlanmıştır.

Etkililik/Klinik çalışmalar

Pilosebase ünitenin epitel örtüsünün hiperkornifikasyonu kornisitlerin kanala dökülmesine, kanalın keratin ve sebum ile tıkanmasına yol açar. Bunu komedon oluşumu ve sonuç olarak da enflamatuvar lezyon takip eder. İzotretinoin 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 80 mg 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 albümine bağlanır (≥ %99.9); dolayısıyla serbest izotretinoin (=farmakolojik açıdan aktif) oranı çok geniş bir terapötik konsantrasyon aralığında %0.1'den düşüktür.
İzotretinoinin insanlardaki dağılım hacmi saptanamamıştır çünkü bu bileşik insanlarda intravenöz preparasyon olarak kullanıma uygun değildir.
Günde iki kere 40 mg ile tedavi 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.

Biyotransformasyon
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 aldığını göstermiştir. Tek bir izoformun predominant bir rolünün olduğu varsayılmamaktadır. İzotretinoin ve metabolitleri CYP aktivitesini anlamlı olarak etkilemez.

Eliminasyon:
Radyoaktif işaretli izotretinoin oral yolla uygulandıktan sonra, idrar ve feçeste hemen hemen eşit miktarda ilaç saptanmıştır. İzotretinoin 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 izotretinoin tedavisi bittikten sonra yaklaşık iki hafta içinde endojen retinoid konsantrasyonlarına

ulaşılır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Karaciğer yetmezliği

AKNETRENT 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/g), yüksek doz gruplarında kısmi saç kaybı kanıtları ve plazma trigliserid artışları göstermiştir. İzotretinoinin kemirgenlerdeki bu yan etki spektrumu, vitamin 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 spontan 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

Rafine soya yağı
Sarı balmumu
Hidrojenlenmiş soya yağı
Kısmen hidrojenlenen soya yağı
Jelatin
Gliserol
Titanyum dioksit (E 171)
Kırmızı demir oksit (E 172)
Sarı demir oksit

6.2 Geçimsizlikler

Geçerli değil.

6.3 Raf ömrü

36 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel uyarılar

25^0C'nin altındaki oda sıcaklığında, ışıktan ve nemden koruyarak saklayınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Ambalajın yapısı: PVC/PE/PVDC/ Alu blister
AKNETRENT 20 mg yumuşak jelatin kapsül, 10 kapsül içeren blisterler (PVC/PE/PVDC/Alu) içinde 30 kapsüllük 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

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

8. RUHSAT NUMARASI

125/88

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

30.10.2008

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ