Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Retitren 10 mg meke kapsule
Retitren 20 mg meke kapsule

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Retitren 10 mg meke kapsule: Jedna meka kapsula sadrži 10 mg izotretinoina.
Retitren 20 mg meke kapsule: Jedna meka kapsula sadrži 20 mg izotretinoina.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom:
Retitren 10 mg meke kapsule: Jedna meka kapsula sadrži 132,80 mg rafiniranog sojinog ulja, 7,70 mg djelomično hidrogeniranog sojinog ulja, 7,59 mg sorbitola, tekućeg, nekristalizirajućeg i 0,0026 mg Ponceau 4R (E124).

Retitren 20 mg meke kapsule: Jedna meka kapsula sadrži 265,60 mg rafiniranog sojinog ulja, 15,40 mg djelomično hidrogeniranog sojinog ulja, 16,99 mg sorbitola, tekućeg, nekristalizirajućeg (E420) i 0,34 mg Ponceau 4R (E124).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Kapsula, meka.

Retitren 10 mg meke kapsule su bež do svijetlo ljubičasto obojane, ovalne, meke želatinske kapsule (duge 10 mm, a široke 7 mm), koje sadrže žutu/narančastu neprozirnu viskoznu tekućinu.

Retitren 20 mg meke kapsule su kestenjaste, ovalne, meke želatinske kapsule (duge 13 mm, a široke 7 mm), koje sadrže žutu/narančastu neprozirnu viskoznu tekućinu.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Teški oblici akni (kao što su nodularne ili *acne conglobata*, te akne koje mogu ostaviti trajne ožiljke) otporni na odgovarajuću primjenu standardnih načina liječenja uz pomoć sistemskih antibakterijskih lijekova i lokalne terapije.

HALMED
28 - 10 - 2026
ODOBRENO

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Izotretinoin moraju propisivati liječnici iskusni u primjeni sistemskih retinoida za liječenje teških oblika akne kojima su u potpunosti poznate opasnosti liječenja izotretinoinom te nužnost nadzora.
Kapsule treba uzimati s hranom, jedanput ili dvaput dnevno.

Pedijatrijska populacija
Retitren se ne smije primjenjivati za liječenje akni u pretpubertetskoj dobi te se ne preporučuje djeci mlađoj od 12 godina zbog nedostatnih podataka o djelotvornosti i sigurnosti.

Odrasle osobe, uključujući adolescente i starije osobe
Liječenje izotretinoinom treba započeti dozom od 0,5 mg/kg dnevno. Terapijski odgovor na izotretinoin i neke nuspojave ovisni su o dozi i razlikuju se od bolesnika do bolesnika. Zbog toga su potrebne pojedinačne prilagodbe doze za vrijeme liječenja. Za većinu bolesnika doza iznosi od 0,5 do 1,0 mg/kg dnevno.

Razdoblja dugotrajne remisije i recidiva uže su povezane s ukupnom primijenjenom dozom nego s trajanjem liječenja ili dnevnom dozom. Uočeno je da se ne može očekivati dodatni učinak lijeka iznad kumulativne doze od 120 do 150 mg/kg. Trajanje liječenja ovisi o pojedinačnoj dnevnoj dozi. Da bi se postigla remisija, obično je dovoljno liječenje u trajanju od 16 do 24 tjedna.

U većine bolesnika potpuni nestanak akni postiže se jednim ciklusom liječenja. U slučaju recidiva, mogući je nastavak liječenja izotretinoinom uz istu dnevnu i kumulativnu dozu. Budući da je poboljšanje stanja akni moguće zamijetiti i do 8 tjedana nakon završetka liječenja, nastavak liječenja ne treba razmatrati dok ne protekne barem to razdoblje.

Bolesnici s oštećenom funkcijom bubrega
U bolesnika s teško narušenom funkcijom bubrega liječenje treba započeti nižom dozom (na primjer 10 mg/dnevno). Dozu kasnije treba povećati do 1 mg/kg/dnevno ili do maksimalne doze koju bolesnik podnosi (vidjeti dio 4.4.).

Bolesnici koji ne podnose lijek
U bolesnika koji ne podnose preporučenu dozu liječenje se može nastaviti nižom dozom, no liječenje traje dulje i veća je opasnost od recidiva. Radi ostvarivanja najveće moguće učinkovitosti u tih bolesnika, liječenje bi trebalo nastaviti najvišom dozom koju bolesnik podnosi.

4.3. Kontraindikacije

Izotretinoin je kontraindiciran u trudnica ili dojilja (vidjeti dio 4.6.).

Izotretinoin je kontraindiciran u žena u reproduktivnoj dobi osim ako su zadovoljeni svi uvjeti programa za sprječavanje trudnoće (vidjeti dio 4.4.).

Izotretionoin je kontraindiciran u bolesnika s preosjetljivošću na izotretinoin ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

HALMED
28 - 10 - 2026
ODOBRENO

Retitren sadrži sojino ulje i djelomično hidrogenirano sojino ulje, stoga je Retitren kontraindiciran u bolesnika alergičnih na kikiriki ili soju.

Izotretinoin je također kontraindiciran u bolesnika:

- s oštećenom funkcijom jetre
- s izrazito povišenom razinom masnoća u krvi
- s hipervitaminozom A
- koji se istodobno liječe tetraciklinima (vidjeti dio 4.5.)

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Teratogeni učinci
Retitren ima snažan teratogeni učinak u ljudi te vrlo često izaziva teške i po život opasne urođene mane.
Retitren je strogo kontraindiciran u:
- trudnica
- žena reproduktivne dobi, osim ako su zadovoljeni svi uvjeti programa za sprječavanje trudnoće

Program za sprječavanje trudnoće

Ovaj lijek je TERATOGEN

Izotretinoin je kontraindiciran u žena reproduktivne dobi, osim ako su zadovoljeni svi sljedeći uvjeti programa za sprječavanje trudnoće:

- Bolesnica boluje od teškog oblika akni (kao što su nodularne ili *acne conglobata*, te akne koje mogu ostaviti trajne ožiljke) za koje primjena standardnih načina liječenja uz pomoć sistemskih antibakterijskih lijekova i lokalne terapije nije djelotvorna (vidjeti dio 4.1. „Terapijske indikacije“).
- U svih se bolesnica mora provesti ocjena reproduktivnog potencijala.
- Bolesnica razumije rizik teratogenosti.
- Bolesnica razumije potrebu za strogim praćenjem na mjesečnoj razini.
- Bolesnica razumije i prihvaća potrebu za učinkovitom, neprekidnom kontracepcijom, koja se mora koristiti mjesec dana prije početka liječenja, tijekom čitavog trajanja liječenja i mjesec dana nakon njegova završetka. Treba koristiti najmanje jednu visoko učinkovitu metodu kontracepcije (tj. metodu koja ne ovisi o korisniku) ili dvije komplementarne metode kontracepcije koje ovise o korisniku.
- Pri odabiru kontracepcijske metode treba ocijeniti specifične okolnosti svakog pojedinog slučaja i uključiti bolesnicu u raspravu kako bi se osiguralo njezino aktivno sudjelovanje u liječenju i pridržavanje odabranih mjera.
- Bolesnica mora slijediti sve savjete o učinkovitoj kontracepciji čak i ako ima amenoreju.
- Bolesnica zna i razumije moguće posljedice trudnoće, kao i potrebu da se hitno obrati liječniku ako postoji rizik od trudnoće ili ako bi mogla biti trudna.
- Bolesnica razumije potrebu za redovitim provođenjem testa na trudnoću i pristaje na njegovo provođenje prije početka liječenja, po mogućnosti jednom mjesečno tijekom liječenja i jedan mjesec nakon završetka liječenja.
- Bolesnica je potvrdila da razumije rizike i potrebne mjere opreza povezane s primjenom

HALMED
28 - 10 - 2026
ODOBRENO

izotretinoina.

Ovi se uvjeti odnose i na žene koje trenutno nisu spolno aktivne, osim ako liječnik koji propisuje lijek smatra da postoje uvjerljivi razlozi koji upućuju na to da ne postoji rizik od trudnoće.

Liječnik koji propisuje lijek mora se pobrinuti:

- da se bolesnica pridržava gore navedenih uvjeta za sprječavanje trudnoće, te da potvrdi da ih u potrebnoj mjeri razumije
- da bolesnica pristaje na gore navedene uvjete
- da bolesnica razumije da mora dosljedno i ispravno koristiti jednu visoko učinkovitu metodu kontracepcije (tj. metodu koja ne ovisi o korisniku) ili dvije komplementarne metode kontracepcije koje ovise o korisniku, i to najmanje mjesec dana prije početka liječenja, tijekom čitavog razdoblja liječenja i najmanje mjesec dana nakon njegova završetka
- da su prije početka liječenja, za njegova trajanja i mjesec dana nakon završetka liječenja dobiveni negativni rezultati testova na trudnoću. Datume i rezultate testova na trudnoću treba dokumentirati.

Ako bolesnica liječena izotretinoinom zatrudni, liječenje se mora prekinuti, a bolesnicu uputiti na ocjenu i savjetovanje specijalistu za teratologiju ili liječniku koji ima iskustva u području teratologije.

Ako do trudnoće dođe nakon završetka liječenja, i dalje postoji rizik od teških i ozbiljnih malformacija ploda. Rizik je prisutan sve dok se lijek potpuno ne eliminira iz tijela, što se događa unutar mjesec dana nakon završetka liječenja.

Kontracepcija

Bolesnice moraju dobiti iscrpne informacije o sprječavanju trudnoće te ih treba uputiti na savjetovanje o kontracepciji ako ne koriste učinkovitu kontracepciju. Ako liječnik koji propisuje lijek bolesnicama ne može pružiti navedene informacije, bolesnicu treba uputiti relevantnom zdravstvenom radniku.

Kao minimalan uvjet, bolesnice reproduktivne dobi moraju koristiti najmanje jednu visoko učinkovitu metodu kontracepcije (tj. metodu koja ne ovisi o korisniku) ili dvije komplementarne metode kontracepcije koje ovise o korisniku. Kontracepciju treba koristiti najmanje mjesec dana prije početka liječenja izotretinoinom, tijekom čitavog liječenja i najmanje mjesec dana nakon njegova završetka, čak i u bolesnica s amenorejom.

Pri odabiru metode kontracepcije treba ocijeniti specifične okolnosti svakog pojedinog slučaja i uključiti bolesnicu u raspravu kako bi se osiguralo njezino aktivno sudjelovanje u liječenju i pridržavanje odabranih mjera.

Testiranje na trudnoću

U skladu s lokalnom praksom, preporučuje se provođenje testova na trudnoću s minimalnom osjetljivošću od 25 mIU/ml, i to pod medicinskim nadzorom, kako slijedi.

Prije početka liječenja

Test na trudnoću pod medicinskim nadzorom treba provesti najmanje mjesec dana nakon što je bolesnica počela koristiti kontracepciju i neposredno (po mogućnosti nekoliko dana) prije prvog propisivanja lijeka. Tim se testom treba potvrditi da bolesnica nije trudna u trenutku kad započinje liječenje izotretinoinom.

HALMED
28 - 10 - 2026
ODOBRENO

Kontrolni posjeti
Kontrolne posjete potrebno je dogovarati u redovitim intervalima, po mogućnosti jednom mjesečno. U skladu s lokalnom praksom te uzimajući u obzir spolnu aktivnost bolesnice, podatke o nedavnim menstrualnim ciklusima (abnormalan ciklus, izostanak menstruacije ili amenoreja) i metodu kontracepcije, treba utvrditi jesu li nužni opetovani mjesečni testovi na trudnoću pod medicinskim nadzorom. Ako su indicirani, kontrolne testove na trudnoću treba provesti na dan posjete liječniku koji propisuje lijek ili unutar 3 dana prije posjeta.

Završetak liječenja
Zadnji test na trudnoću treba provesti mjesec dana nakon završetka liječenja.

Ograničenja u propisivanju i izdavanju lijekova
Ženama reproduktivne dobi poželjno je propisati količinu lijeka Retitren dovoljnu za 30-dnevno liječenje kako bi ih se potaknulo na redovite kontrole, uključujući praćenje i testiranje na trudnoću. Poželjno je test na trudnoću, propisivanje i izdavanje lijeka Retitren obaviti istoga dana. Izdavanje izotretinoina treba biti najkasnije 7 dana od propisivanja.

Mjesečni kontrolni pregledi omogućit će redovito praćenje i testiranje na trudnoću kako bi se uvjerili da bolesnica nije trudna prije početka sljedećeg ciklusa liječenja.

Bolesnici muškog spola
Dostupni podaci upućuju na to da razina majčine izloženosti lijeku putem sjemena bolesnika koji prima Retitren nije dovoljna da bi se povezala s teratogenim učincima lijeka Retitren.

Bolesnicima muškog spola treba napomenuti da ne smiju dijeliti lijek s drugim osobama, osobito ne sa ženama.

Dodatne mjere opreza
Bolesnike treba uputiti da ovaj lijek nikada ne daju drugoj osobi te da po završetku liječenja sve neiskorištene kapsule vrate ljekarniku.

Bolesnici ne smiju davati krv tijekom liječenja, kao ni mjesec dana nakon prekida primjene izotretinoina zbog mogućeg rizika za plod trudne primateljice transfuzije.

Edukacijski materijali
Kako bi pomogao liječnicima koji propisuju lijek, ljekarnicima i bolesnicima da izbjegnu izlaganje ploda izotretinoinu, nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet osigurat će edukacijski materijal koji sadrži upozorenja o teratogenosti izotretinoina i savjete o kontracepciji prije početka liječenja te smjernice o nužnosti testiranja na trudnoću.

Svim bolesnicima i bolesnicama liječnici trebaju predočiti cjelovite informacije o teratogenim rizicima i strogim mjerama sprječavanja trudnoće koje su navedene u programu za sprječavanje trudnoće.

Psihijatrijski poremećaji
U bolesnika liječenih izotretinoinom prijavljeni su depresija, pogoršanje depresije, anksioznost, sklonost

HALMED
28 - 10 - 2026
ODOBRENO

agresiji, promjene raspoloženja, psihotični simptomi te vrlo rijetko suicidalne misli, pokušaji samoubojstva i samoubojstvo (vidjeti dio 4.8.). Potreban je poseban oprez u bolesnika s depresijom u anamnezi, a sve bolesnike treba nadzirati kako bi se uočili mogući znakovi depresije te ih prema potrebi uputiti na odgovarajuće liječenje. Međutim, prekid liječenja izotretinoinom možda neće biti dovoljan za ublažavanje simptoma te može biti potrebna daljnja psihijatrijska ili psihološka ocjena.

Poželjno je s navedenim problemima upoznati obitelj i prijatelje kako bi oni mogli uočiti pogoršanje psihičkog zdravlja.

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Unutar početnog razdoblja liječenja povremeno se zamjećuje akutno pogoršanje stanja akni, koje se uobičajeno u roku od 7 do 10 dana i bez prilagodbe doziranja povlači tijekom liječenja.

Trebalo bi izbjegavati izlaganje intenzivnoj sunčevoj svjetlosti ili ultraljubičastim zrakama. Ukoliko je potrebno, treba koristiti sredstvo za zaštitu od sunca s visokim zaštitnim faktorom (najmanji zaštitni faktor 15).

U bolesnika koji se liječe izotretinoinom treba izbjegavati agresivnu kemijsku abraziju kože i laserske tretmane još 5 do 6 mjeseci nakon završetka liječenja, zbog opasnosti od nastajanja hipertrofičnih ožiljaka na netipičnim područjima te, u rjeđim slučajevima, hiperpigmentacije ili hipopigmentacije liječenog područja. U bolesnika koji se liječe izotretinoinom treba izbjegavati depilaciju voskom najmanje 6 mjeseci nakon završetka liječenja zbog opasnosti od površinskog oštećenja kože.

Treba izbjegavati istodobnu primjenu izotretinoina s lokalnim keratolitičkim ili eksfolijativnim proizvodima zbog mogućeg povećanja lokalnog nadraživanja (vidjeti dio 4.5.).

Bolesnike treba savjetovati da koriste mast ili kremu za vlaženje kože te balzam za usne od samog početka liječenja jer će izotretinoin vjerojatno uzrokovati suhoću kože i usana.

Izvještaji dobiveni nakon stavljanja lijeka u promet navode teške kožne reakcije povezane s uporabom izotretinoina, koje mogu biti opasne po život ili smrtonosne (npr. *eritema multiforme* (EM), Stevens-Johnsonov sindrom (SJS), toksična epidermalna nekroliza (TEN) i akutna generalizirana egzantematozna pustuloza (AGEP)). S obzirom na to da ove reakcije može biti teško razlikovati od ostalih kožnih reakcija koje se mogu pojaviti (vidjeti dio 4.8.), bolesnike treba upoznati sa znakovima i simptomima teških kožnih nuspojava te ih uputiti da se odmah obrate svom liječniku za savjet kada primijete bilo koji indikativni znak ili simptom.

Ako se pojave znakovi i simptomi koji ukazuju na te reakcije, liječenje lijekom Retitren treba odmah prekinuti i razmotriti zamjensko liječenje (prema potrebi).

Ako se u bolesnika razvije teška kožna nuspojava kao što je SJS, TEN ili AGEP povezana s primjenom lijeka Retitren, liječenje lijekom Retitren se u tog bolesnika ne smije više ponovno započeti.

Alergijske reakcije

U rijetkim slučajevima, nakon prethodne lokalne izloženosti retinoidima, zamijećene su anafilaktičke reakcije. Rijetko su zamjećivane i alergijske reakcije kože. Zamijećeni su teški slučajevi alergijskog

HALMED
28 - 10 - 2026
ODOBRENO

vaskulitisa, često s purpurom (modrice i crvene mrlje) ekstremiteta i zahvaćenošću drugih organa osim kože. Teške alergijske reakcije zahtijevaju prekid liječenja i pažljiv nadzor.

Poremećaji oka
Isušivanje sluznice oka, smanjena prozirnost rožnice, oslabljen noćni vid i keratitis obično nestaju nakon završetka terapije. Prijavljeni su slučajevi u kojima se suhoća sluznice očiju nije povukla nakon prekida liječenja. Suhoću sluznice očiju moguće je ublažiti primjenom masti za vlaženje oka ili umjetnim suzama. Može se dogoditi da bolesnik za vrijeme liječenja ne podnosi nošenje kontaktnih leća te da mora nositi naočale.

Također je zamijećeno slabljenje noćnog vida, a u nekih se bolesnika slabljenje vida pojavilo naglo (vidjeti dio 4.7.). Bolesnici u kojih se pojave poteškoće s vidom trebaju zatražiti stručno mišljenje oftalmologa. Možda će biti nužan prekid liječenja izotretinoinom.

Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva
U nekih bolesnika liječenih izotretinoinom zamijećena je bol u mišićima i zglobovima te povišene vrijednosti serumske kreatin fosfokinaze, naročito u onih koji se bave napornim fizičkim aktivnostima (vidjeti dio 4.8.). U nekim slučajevima to može progredirati do rabdomiolize, potencijalno opasne po život.

Nakon nekoliko godina primjene vrlo visokih doza izotretinoina za liječenje poremećaja keratinizacije u nekih su bolesnika primijećene promjene na kostima, kao što su preuranjeno zatvaranje epifiza, hiperostoza te kalcifikacija tetiva i ligamenata. Doza, trajanje liječenja i ukupna primijenjena doza u tih bolesnika obično je znatno premašivala dozu preporučenu za liječenje akni.

U bolesnika izloženih izotretinoinu prijavljen je sakroileitis. Kako bi se sakroileitis razlikovao od drugih uzroka boli u leđima, u bolesnika s kliničkim znakovima sakroileitisa možda će biti potrebno provesti dodatnu obradu, uključujući tehnike oslikavanja kao što je magnetska rezonancija (MR). U slučajevima prijavljenima nakon stavljanja lijeka u promet, sakroileitis se ublažio nakon prekida primjene lijeka Retitren i odgovarajućeg liječenja.

Benigna intrakranijalna hipertenzija
Zamijećeni su slučajevi benigne intrakranijalne hipertenzije, od kojih su neki uključivali istodobnu primjenu tetraciklina (vidjeti dio 4.3. i dio 4.5.). Znakovi i simptomi benigne intrakranijalne hipertenzije su glavobolja, mučnina i povraćanje, poremećaji vida i edem papile očnog živca. Bolesnici u kojih se razvije benigna intrakranijalna hipertenzija moraju odmah prekinuti liječenje izotretinoinom.

Poremećaji jetre i žuči
Jetrene enzime treba provjeriti prije liječenja, mjesec dana nakon početka liječenja, a nakon toga u intervalima od 3 mjeseca, osim ukoliko je klinički indicirano češće nadziranje. Zamijećena su prolazna i reverzibilna povećanja vrijednosti jetrenih transaminaza. U mnogim slučajevima ove promjene su bile unutar uobičajenih vrijednosti koje bi se tijekom liječenja vratile na početne razine. U slučaju trajnog klinički značajnog povećanja razine jetrenih transaminaza treba razmotriti smanjenje doze ili prekid liječenja.

Oštećenje bubrežne funkcije

HALMED
28 - 10 - 2026
ODOBRENO

Oštećenje i zatajenje bubrega ne utječu na farmakokinetiku izotretinoina. Stoga se izotretinoin može davati bolesnicima s oštećenom funkcijom bubrega. No preporučuje se da liječenje započne niskom dozom, koja se kasnije podiže do maksimalne doze koju bolesnik podnosi (vidjeti dio 4.2.).

Metabolizam masti
Masnoće u serumu (vrijednosti natašte) treba provjeriti prije liječenja, mjesec dana nakon početka liječenja, a nakon toga u intervalima od 3 mjeseca, osim ukoliko je klinički indicirano češće nadziranje. Povišene razine masnoća u serumu obično se vraćaju na normalne vrijednosti nakon smanjenja doze ili prekida liječenja, a utjecaj imaju i dijetne mjere.

Izotretinoin se može povezati s povećanjem razine triglicerida u plazmi. Liječenje izotretinoinom treba prekinuti ako nije moguće kontrolirati hipertrigliceridemiju na prihvatljivoj razini ili ako se pojave simptomi upale gušterače (vidjeti dio 4.8.). Razine više od 800 mg/dl ili 9 mmol/l ponekad su povezane s akutnom upalom gušterače, koja može imati smrtni ishod.

Poremećaji probavnog sustava
Izotretinoin se može povezati s upalnom crijevnom bolesti (u što se ubraja i lokalni ileitis) u bolesnika koji prije nisu imali problema s poremećajima probavnog sustava. Bolesnici u kojih se pojavi težak (hemoragijski) proljev moraju odmah prekinuti liječenje izotretinoinom.

Bolesnici visokog rizika
Ukoliko se izotretinoinom liječe bolesnici koji boluju od šećerne bolesti, pretilosti, alkoholizma ili poremećaja metabolizma masti, biti će potrebne češće provjere vrijednosti masnoća u serumu i/ili glukoze u krvi. Tijekom liječenja izotretinoinom zamjećivane su povišene vrijednosti šećera u krvi natašte i novi slučajevi šećerne bolesti.

Intolerancija na fruktozu
Retitren sadrži sorbitol.
Retitren 10 mg meke kapsule: Ovaj lijek sadrži 7,59 mg sorbitola u jednoj kapsuli.
Retitren 20 mg meke kapsule: Ovaj lijek sadrži 16,99 mg sorbitola u jednoj kapsuli.

Treba uzeti u obzir dodatni učinak istodobno primijenjenih proizvoda koji sadrže sorbitol (ili fruktozu) i prehrambeni unos sorbitola (ili fruktoze).
Sadržaj sorbitola u lijekovima za oralnu primjenu može utjecati na bioraspoloživost drugih lijekova za oralnu primjenu koji se primjenjuju istodobno.

Retitren sadrži sojino ulje i djelomično hidrogenirano sojino ulje. Pacijenti alergični na kikiriki ili soju ne smiju koristiti ovaj lijek.
Retitren sadrži boju Ponceau 4R (E124). Može izazvati alergijske reakcije.

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po kapsuli, tj. zanemarive količine natrija.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Bolesnici ne smiju istodobno uzimati vitamin A zbog opasnosti od razvoja hipervitaminoze A.
Zamijećeni su slučajevi benigne intrakranijalne hipertenzije (*pseudotumor cerebri*) povezani s

HALMED
28 - 10 - 2026
ODOBRENO

istodobnom primjenom izotretinoina i tetraciklina. Iz tog razloga treba izbjegavati istodobno liječenje tetraciklinima (vidjeti dio 4.3. i dio 4.4.).
Istodobna primjena izotretinoina i lokalnih keratolitičkih ili eksfolijativnih pripravaka za liječenje akni mora se izbjegavati zbog mogućeg povećanja lokalne iritacije (vidjeti dio 4.4.).

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Trudnoća je apsolutna kontraindikacija za liječenje izotretinoinom (vidjeti dio 4.3.). Žene u reproduktivnoj dobi moraju koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja i još do mjesec dana po njegovu završetku. Ako za vrijeme liječenja izotretinoinom, ili mjesec dana nakon završetka liječenja, ipak dođe do trudnoće unatoč mjerama opreza, postoji velika opasnost od teških i ozbiljnih deformacija fetusa.

Deformacije fetusa vezane uz primjenu izotretinoina su anomalije središnjeg živčanog sustava (hidrocefalus, deformacije ili anomalije malog mozga, mikrocefalus), facijalna dismorfija, rascijepljeno nepce, anomalije vanjskog uha (nepostojanje vanjskoga uha, smanjeni ili nepostojeći vanjski slušni kanali), očne anomalije (mikroftalmija), kardiovaskularne anomalije (kombinirane srčane greške poput tetralogije Fallot, transpozicije velikih krvnih žila i septalnih defekata), anomalije timusa i paratiroidne žlijezde. Povećana je i učestalost spontanog pobačaja.

Ako bolesnica liječena izotretinoinom zatrudni, liječenje se mora prekinuti, a bolesnicu treba uputiti na procjenu i savjetovanje liječniku specijalisti ili liječniku koji ima iskustva u području teratologije.

Dojenje
Izotretinoin je izrazito lipofilan pa vrlo vjerojatno prelazi u majčino mlijeko. Zbog potencijalnih nuspojava u majke i izloženog djeteta, primjena lijeka Retitren kontraindicirana je tijekom dojenja (vidjeti dio 4.3.).

Plodnost
Ako ga uzima muškarac, izotretinoin primijenjen u terapijskim dozama ne utječe na broj, pokretljivost i morfologiju spermija te ne ugrožava nastanak i razvoj embrija.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Retitren bi mogao utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

Za vrijeme liječenja izotretinoinom zamijećeno je nekoliko slučajeva oslabljenog noćnog vida, što je rijetko potrajalo i nakon završetka liječenja (vidjeti dijelove 4.4. i 4.8.). Budući da se slabljenje noćnog vida u nekih bolesnika dogodilo naglo, bolesnike treba upozoriti na taj problem kako bi bili pažljivi prilikom upravljanja vozilima ili strojevima.

Pospanost, omaglica i smetnje vida prijavljene su vrlo rijetko. Bolesnike se mora upozoriti da ukoliko dođe do navedenih pojava, ne smiju voziti, upravljati strojevima ni sudjelovati u aktivnostima gdje bi ti simptomi ugrozili njih ili druge.

HALMED
28 - 10 - 2026
ODOBRENO

4.8. Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Neke nuspojave povezane s primjenom izotretinoina su ovisne o dozi. Nuspojave su uglavnom reverzibilne nakon smanjenja doze ili prekida liječenja, no neke mogu ustrajati i nakon završetka liječenja. Kao nuspojave izotretinoina najčešće su uočeni sljedeći simptomi: suhoća kože, suhoća sluznice, npr. usana (heilitis), suhoća sluznice nosa (epistaksa) i suhoća sluznice očiju (konjunktivitis).

Tablični prikaz nuspojava

Tablica u nastavku prikazuje incidenciju nuspojava izračunatu na temelju objedinjenih podataka iz kliničkih ispitivanja koja su obuhvatila 824 bolesnika te podataka prikupljenih nakon stavljanja lijeka u promet. Nuspojave u nastavku navedene su prema MedDRA organskim sustavima i kategorijama učestalosti. Kategorije učestalosti definirane su na sljedeći način: vrlo često (≥1/10), često (≥1/100 i <1/10), manje često (≥1/1,000 i <1/100), rijetko (≥1/10,000 i <1/1,000), vrlo rijetko (<1/10 000) i nepoznato (ne može se procijeniti na temelju dostupnih podataka). Unutar svake kategorije učestalosti i organskog sustava, nuspojave su navedene u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Tablica 1 Tablični prikaz nuspojava u bolesnika liječenih izotretinoinom

MedDRA klasifikacija organskih sustava	Učestalost	Nuspojava
Infekcije i infestacije	Vrlo rijetko	Gram-pozitivna (mukokutana) bakterijska infekcija
Poremećaji krvi i limfnog sustava	Vrlo često	Trombocitopenija Anemija Trombocitoza Povećana brzina sedimentacije eritrocita
	Često	Neutropenija
	Vrlo rijetko	Limfadenopatija
Poremećaji imunološkog sustava	Rijetko	Anafilaktičke reakcije Preosjetljivost Alergijska kožna reakcija
Poremećaji metabolizma i prehrane	Vrlo rijetko	Šećerna bolest Hiperuricemija
Psihijatrijski poremećaji	Rijetko	Depresija Pogoršanje depresije Sklonost agresiji Anksioznost Promjene raspoloženja
	Vrlo rijetko	Samoubojstvo Pokušaj samoubojstva Suicidalne misli

HALMED
28 - 10 - 2026
ODOBRENO

		Psihotični poremećaj Neuobičajeno ponašanje
Poremećaji živčanog sustava	Često	Glavobolja
	Vrlo rijetko	Benigna intrakranijalna hipertenzija Konvulzije Omamljenost Omaglica
Poremećaji oka	Vrlo često	Blefaritis Konjunktivitis Suhoća oka Nadraženost oka
	Vrlo rijetko	Edem papile očnog živca (kao znak benigne intrakranijalne hipertenzije) Katarakta Sljepoća za boje (smanjena sposobnost raspoznavanja boja) Nepodnošenje kontaktnih leća Smanjenje prozirnosti rožnice Oslabljen noćni vid Keratitis Fotofobija Poremećaji vida Zamagljen vid
Poremećaji uha i labirinta	Vrlo rijetko	Oslabljen sluh
Krvožilni poremećaji	Vrlo rijetko	Vaskulitis (npr. Wegenerova granulomatoza, alergijski vaskulitis)
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	Često	Nazofaringitis Epistaksa Suhoća sluznice nosa
	Vrlo rijetko	Bronhospazam (naročito u bolesnika s astmom) Promuklost
Poremećaji probavnog sustava	Vrlo rijetko	Upalna crijevna bolest Kolitis Ileitis Pankreatitis Gastrointestinalno krvarenje Hemoragijska dijareja Mučnina Suhoća grla (vidjeti dio 4.4.)
	Nepoznato*	Analna fisura
Poremećaji jetre i žuči	Vrlo često	Povišene vrijednosti

HALMED
28 - 10 - 2026
ODOBRENO

		transaminaza (vidjeti dio 4.4.)
	Vrlo rijetko	Hepatitis
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Vrlo često	Pruritus Eritemski osip Dermatitis Heilitis Suha koža Lokalizirana eksfolijacija Osjetljivost kože (rizik od oštećenja zbog trenja)
	Rijetko	Alopecija
	Vrlo rijetko	*Acne fulminans* (pogoršanje akni) Eritem (na licu) Egzantem Poremećaji kose Hirzutizam Distrofija noktiju Paronihija Reakcija fotoosjetljivosti Piogeni granulom Hiperpigmentacija kože Pojačano znojenje
	Nepoznato*	Multiformni eritem (EM) Stevens-Johnsonov sindrom (SJS) Toksična epidermalna nekroliza (TEN) Akutna generalizirana egzantematozna pustuloza (AGEP)
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	Vrlo često	Artralgija Mijalgija Bol u leđima (naročito u djece i adolescenata)
	Vrlo rijetko	Artritis Kalcinoza (kalcifikacija ligamenata i tetiva) Prerano srastanje epifize Egzostoza (hiperostoza) Smanjena gustoća kosti Upala tetiva
	Nepoznato*	Rabdomioliza Sakroileitis
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	Vrlo rijetko	Glomerulonefritis
	Nepoznato*	Uretritis

HALMED
28 - 10 - 2026
ODOBRENO

Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	Nepoznato*	Seksualna disfunkcija (uključujući erektilnu disfunkciju i smanjen libido) Ginekomastija Vulvovaginalna suhoća
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Vrlo rijetko	Povećano stvaranje grenulacijskog tkiva Malaksalost
Pretrage	Vrlo često	Povišene vrijednosti triglicerida u krvi Snižene vrijednosti lipoproteina visoke gustoće
	Često	Povišene vrijednosti kolesterola u krvi Povišene vrijednosti glukoze u krvi Hematurija Proteinurija
	Vrlo rijetko	Povišene vrijednosti kreatin fosfokinaze u krvi

*Ne može se procijeniti na temelju dostupnih podataka

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu
Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u Dodatku V.

4.9. Predoziranje

Izotretinoin je derivat vitamina A. Iako je akutna toksičnost izotretinoina niska, u slučaju predoziranja mogu se pojaviti znakovi hipervitaminoze A. Manifestacije akutne toksičnosti vitamina A obuhvaćaju tešku glavobolju, mučninu ili povraćanje, omamljenost, razdražljivost i svrbež. Znakovi i simptomi slučajnog ili namjernog predoziranja izotretinoinom vjerojatno su slični. Smatra se da su ovi simptomi reverzibilni te se povlače spontano, bez potrebe za liječenjem.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Pripravci za liječenje akni, retinoidi; ATK oznaka: D10BA01

Mehanizam djelovanja
Izotretinoin je stereoizomer sve-trans retinoične kiseline (tretinoin). Mehanizam djelovanja izotretinoina još nije razjašnjen do pojedinosti, ali je utvrđeno da je poboljšanje kliničke slike teških oblika akni

HALMED
28 - 10 - 2026
ODOBRENO

povezano sa supresijom aktivnosti lojnih žlijezda i histološki dokazanim smanjenjem veličine lojnih žlijezda. Nadalje, utvrđeno je protuupalno djelovanje izotretinoina na kožu.

Klinička djelotvornost i sigurnost
Hiperkornifikacija epitela pilosebacealnog kanala dovodi do odlaganja rožnatih stanica u kanal te nakupljanja keratina i loja. Nakon toga slijedi nastanak komedona i, naposljetku, upalnih lezija. Izotretinoin inhibira proliferaciju sebocita i čini se da djeluje na akne ponovnim uspostavljanjem uredne diferencijacije. Nakupljeni loj čini podlogu za povećani rast bakterije *Propionibacterium acnes*, stoga smanjeno nastajanje loja sprječava bakterijsku kolonizaciju kanala.

5.2. Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija
Apsorpcija izotretinoina iz probavnog sustava varijabilna je i linearno povezana s dozom unutar cijele terapijske širine. Apsolutna bioraspoloživost izotretinoina nije utvrđena jer spoj nije dostupan u obliku za intravensku primjenu u ljudi, ali ekstrapolacija podataka iz ispitivanja na psima upućuje na vrlo nisku i varijabilnu sistemsku bioraspoloživost. Kad se izotretinoin uzima s hranom, bioraspoloživost se udvostručuje u odnosu na uzimanje lijeka natašte.

Distribucija
Izotretinoin se veže za proteine plazme, uglavnom albumin (99,9%). Volumen distribucije izotretinoina u ljudi nije utvrđen budući da izotretinoin nije dostupan u obliku za intravensku primjenu u ljudi. Malo je dostupnih informacija o distribuciji izotretinoina u ljudskom tkivu. Koncentracija izotretinoina u epidermi upola je manja od one u serumu. Koncentracije izotretinoina u plazmi otprilike su 1,7 puta veće od koncentracije u krvi zbog slabog prodora izotretinoina u eritrocite.

Biotransformacija
Nakon peroralne primjene izotretinoina, u plazmi su identificirana tri glavna metabolita: 4-okso-izotretinoin, tretinoin, (sve-trans retinoična kiselina) i 4-okso-tretinoin. Ovi metaboliti su pokazali biološku aktivnost prilikom nekoliko testova *in vitro*. U kliničkom ispitivanju pokazano je da 4-okso-izotretinoin znatno pridonosi djelovanju izotretinoina (smanjenje izlučivanja loja unatoč izostanku učinka na razine izotretinoina i tretinoina u plazmi). Ostali manje prisutni metaboliti su glukuronidni spojevi. Glavni metabolit je 4-okso-izotretinoin sa 2,5 puta većom koncentracijom u plazmi u stanju dinamičke ravnoteže od one osnovnog spoja.

Izotretinoin i tretinoin (sve-trans retinoična kiselina) reverzibilno se metaboliziraju (interkonvertiraju) stoga je metabolizam tretinoina povezan s metabolizmom izotretinoina. Procijenjeno je da se 20 do 30% doze izotretinoina metabolizira izomerizacijom.

Enterohepatička cirkulacija može igrati važnu ulogu u farmakokinetici izotretinoina u ljudi. *In vitro* ispitivanja pokazala su da u metabolizmu izotretinoina u 4-okso-izotretinoin i tretinoin sudjeluje nekoliko citokrom P450 (CYP) enzima. Čini se da nijedan izoform nema dominantnu ulogu. Izotretinoin i njegovi metaboliti ne utječu znatno na aktivnost citokroma P450 (CYP).

Eliminacija
Nakon peroralne primjene radioaktivno označenog izotretinoina pronađeni su otprilike podjednaki omjeri

HALMED
28 - 10 - 2026
ODOBRENO

doze u urinu i stolici. Krajnje vrijeme polueliminacije neizmijenjenog lijeka, nakon peroralne primjene u bolesnika s aknama, iznosi 19 sati. Krajnje vrijeme polueliminacije 4-okso-izotretinoina je dulji, s prosječnom vrijednošću od 29 sati.
Izotretinoin je fiziološki retinoid te su endogene koncentracije retinoida postignute otprilike u roku od dva tjedna nakon završetka liječenja izotretinoinom.

Oštećenje funkcije jetre
Budući da je izotretinoin kontraindiciran u bolesnika s oštećenjem jetre, dostupni su samo ograničeni podaci o kinetici izotretinoina u bolesnika te populacijske skupine.

Oštećenje funkcije bubrega
Oštećenje bubrega ne smanjuje značajnije plazmatski klirens izotretinoina ili 4-okso-izotretinoina.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Akutna toksičnost
Akutna oralna toksičnost izotretinoina utvrđena je u raznih životinjskih vrsta. LD_{50} iznosi oko 2000 mg/kg u kunića, oko 3000 mg/kg u miševa i više od 4000 mg/kg u štakora.

Kronična toksičnost
Tijekom dvogodišnjeg ispitivanja na štakorima (doze izotretionina od 2, 8 i 32 mg/kg/dan) pronađeni su dokazi o djelomičnom gubitku dlake i povišenim trigliceridima u plazmi u skupinama koje su primale višu dozu. Nuspojave izotretinoina u glodavaca stoga su vrlo slične nuspojavama na vitamin A, ali ne obuhvaćaju masivnu kalcifikaciju tkiva i organa koji su zamijećeni prilikom primjene vitamina A u štakora. Promjene u stanicama jetre zamijećene prilikom primjene vitamina A nisu se pojavile uz izotretinoin.

Sve primijećene nuspojave sindroma hipervitaminoze A bile su spontano reverzibilne nakon prestanka primjene izotretinoina. Čak su se i pokusne životinje lošeg općeg stanja uglavnom oporavile u roku od 1 ili 2 tjedna.

Teratogenost
Ispitivanja provedena na životinjama pokazala su da je izotretinoin, kao i ostali derivati vitamina A, teratogen i embriotoksičan.

Teratogeni učinak izotretinoina utječe na liječenje i primjenu izotretinoina u žena u reproduktivnoj dobi (vidjeti dijelove 4.3., 4.4. i 4.6.).

Mutagenost
In vitro i *in vivo* ispitivanja na životinjama pokazala su da izotretinoin nije mutagen ni kancerogen.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

HALMED
28 - 10 - 2026
ODOBRENO

Sadržaj kapsule:
rafinirano sojino ulje
sav-rac-α-tokoferol (E307)
dinatrijev edetat (kao dihidrat)
butilhidroksianizol (E320)
djelomično hidrogenirano sojino ulje
hidrogenirano biljno ulje
vosak, žuti (E901)

Ovojnica kapsule:
želatina
glicerol (98 % do 101 %) (E422)
sorbitol, tekući, nekristalizirajući (E420)
voda, pročišćena
titanijev dioksid (E171)
indigotin (E132) (samo za Retitren meke kapsule od 20 mg)
željezov oksid, crni (E172) (samo za Retitren meke kapsule od 10 mg)
ponceau 4R (E124)

6.2. Inkompatibilnosti

Nema primjenjivih podataka.

6.3. Rok valjanosti

3 godine

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Retitren 10 mg meke kapsule: Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.
Retitren 20 mg meke kapsule: Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

30 (2x15) mekih kapsula u blisteru (PVC/PVDC//Al).

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorištene Retitren kapsule vratiti ljekarniku.
Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

BELUPO lijekovi i kozmetika, d.d.
Ulica Danica 5

HALMED
28 - 10 - 2026
ODOBRENO

48000 Koprivnica

8. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Retitren 10 mg meke kapsule: HR-H-659684933
Retitren 20 mg meke kapsule: HR-H-820247542

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 16. rujna 2026.
Datum posljednje obnove:/-

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

28. listopada 2026.

HALMED
28 - 10 - 2026
ODOBRENO