

羅可坦軟膠囊 20 毫克

ROACCUTANE SOFT GELATIN CAPSULES 20MG

衛署藥輸字 第 014966 號

本藥須由醫師處方使用(限由皮膚科專科醫師使用)

版本日期 2025-02-21

1 性狀

1.1 有效成分及含量

主成分: isotretinoin; 13-cis retinoic acid。

每顆軟膠囊含isotretinoin 10 mg。

每顆軟膠囊含isotretinoin 20 mg。

1.2 賦形劑

賦形劑：大豆油(Soya oil)、局部氫化大豆油[Soya-bean oil(partially hydrogenated)]、氫化大豆油[Soya bean oil(hydrogenated)]、黃蜜蠟(Yellow beeswax)

膠囊殼：Gelatin、Glycerol 85%, Dry substance of karion 83(Sorbitol, Mannitol, Hydrogenated hydrolysed starch)、Titanium dioxide(E171)、Iron oxide red

Printing Ink：Opacode Black S-1-17823

1.3 劑型

軟膠囊

1.4 藥品外觀

10毫克: 橢圓形，不透明，棕紅色膠囊印有黑色ROA 10字樣。

20毫克: 橢圓形，不透明，棕紅色和白色膠囊印有黑色ROA 20字樣。

2 適應症

傳統療法無效之嚴重痤瘡。

說明：

羅可坦®適用於治療嚴重痤瘡(小結節-囊泡型)和對其他療法無效的痤瘡。羅可坦®應只由有使用全身性retinoid經驗-(以皮膚專科醫師較佳)-且瞭解如懷孕期間使用羅可坦®有致畸胎危險性的醫師開立處方。

3 用法及用量

3.1 用法用量

使用途徑: 口服

女性及男性病人都應取得一份患者提醒單 (見5.警語及注意事項)。

羅可坦®的療效反應和不良事件與劑量有關且因病人而異，因此治療期間必須視個別需要而調整劑量。以羅可坦®治療的起始劑量為每天0.5 毫克/公斤，對於大部分的病人每天的劑量從0.5-1.0毫克/公斤。非常嚴重痤瘡疾病或軀幹有痤瘡的病人可能需要較高劑量至2.0毫克/公斤。

膠囊應與食物併用，每日一或二次。

已證明每次療程的累積治療劑量為120毫克/公斤時，緩解的速度加快且避免再復發。個別病人的

治療療程時間因每日劑量不同而變動，通常痤瘡達到完全緩解需要16-24個星期。對於嚴重無法忍受建議劑量的病人，可改以較長時間的低劑量持續治療。

大部分病人以單一個療程即可完全清除痤瘡，倘若有確切復發的情形，羅可坦®治療須以先前相同的建議劑量和累積治療劑量重新開始療程。因為在停止治療後至8個星期仍可觀察到痤瘡有進一步改善；所以再開始另一療程，需間隔8週之後。

3.3 特殊族群用法用量

腎功能受損

有腎功能不全的病人應以較低劑量的羅可坦®開始治療(即如10毫克/天)，且根據個別耐受性來調整(見6.7 腎功能不全)。

4 禁忌

羅可坦®禁用於：

具生育能力的婦女

- 具生育能力的婦女，除非該女性病人符合避孕計劃中的所有條件 (見5.警語及注意事項)。

懷孕或餵哺母乳的婦女

- 羅可坦®禁用於懷孕或餵哺母乳的婦女(見6.特殊族群注意事項)。

四環素類藥物

- 同時也在使用四環素類藥物治療的病人(見5.警語及注意事項)。

肝功能不全

- 肝功能不全者(見5.警語及注意事項)。

維生素A過多症

- 原先即患有維生素A過多症的病人(見8.副作用/不良反應)。

血脂值升高

- 血脂值過度升高的病人(見5.警語及注意事項)。

過敏

-羅可坦®也禁用於已知對isotretinoin或其任何賦形劑過敏的病人。羅可坦®含有大豆油、局部氫化大豆油、以及氫化大豆油。因此，羅可坦®禁用於對大豆過敏的病人。

5 警語及注意事項

羅可坦®具致畸胎性。

當口服羅可坦®時不論任何用量甚至短時間，如果發生懷孕，有極高危險性產下畸形兒，所有曾曝露於羅可坦®的胎兒有可能受影響。

羅可坦®禁用於具生育能力的婦女，除非該女性病人符合下列避孕計劃的所有條件。

應同時以口頭及書面的方式讓病人瞭解避孕須知的內容。

5.1 警語/注意事項

避孕計劃

女性病人必須確認:

- 她了解致畸胎性的風險。
- 她充分瞭解並能夠實行醫囑。
- 醫師必須告知她在服用羅可坦®治療期間及停藥後1個月內懷孕的危險性。
- 她瞭解且接受在開始使用羅可坦®治療的1個月前、治療期間、一直到停止治療後的1個月內應不斷地採取有效避孕措施的必要性。應採取至少1種高度有效的避孕措施 (即不需要使用者操作之

避孕形式)，或2種互補的，需要使用者操作之避孕措施，其中必須包括屏障法。

- 她在開始治療前11天內必須進行一次於醫療監督下的驗孕試驗，且結果必須為陰性。她必須同意在治療期間及治療結束5週後進行驗孕。
- 她必須只在下一個正常月經週期的第2或第3天才開始服用羅可坦®。
- 必須警告她有避孕失敗的可能性。
- 她瞭解每月接受一次嚴密追蹤的必要性。
- 她被告知並瞭解懷孕的可能後果，以及如有懷孕風險時應迅速向醫師諮詢的必要性。
- 即使她患有閉經症，仍應遵循所有關於有效避孕的建議。
- 復發時，她必須在羅可坦®治療前1個月，治療期間及治療後1個月內，使用相同不間斷及有效的避孕及驗孕措施。
- 她必須充分瞭解注意事項且確認其瞭解，並願意實行對她所解釋的可靠避孕措施。
- 她必須採用並且能夠遵行必要的有效避孕措施。

這些條件也適用於目前沒有性行為的婦女，除非醫師認為有充分的理由相信完全沒有懷孕的風險。甚至有不孕症病史而在平常未採取避孕措施的女性病人(子宮切開術的案例除外)或宣稱沒有性行為的女性病人，當服用羅可坦®時，仍必須勸告遵守上述指示使用有效的避孕措施。

處方醫師必須確認：

- 所有女性病人均已評估懷孕的可能性。
- 病人患有嚴重痤瘡(結節型或囊泡型痤瘡，或是有留下永久性疤痕之風險的痤瘡)，以及對全身性抗菌藥物加局部外用藥物之標準療法無法產生療效反應的痤瘡。
- 治療前、治療期間及治療結束5週後的驗孕結果呈陰性反應。並應記錄驗孕試驗的進行日期與結果。
- 病人在開始治療前已理解她必須持續且正確地使用1種高度有效的避孕措施 (即不需要使用者操作之避孕形式) 或2種互補性的，需要使用者操作的避孕措施 (其中必須包括屏障法)達至少1個月以上，並且在整個治療期間一直到治療結束至少1個月之後仍持續採用有效的避孕措施。
- 病人能夠遵行以上所列的避孕條件，並且要確認她已充分瞭解這些條件。
- 病人接受前述的各項條件。

在已採取各種預防措施之後，如果仍於使用羅可坦®治療期間或治療結束後一個月內懷孕，會使胎兒面臨發生極嚴重畸形的高度風險(尤其中樞神經系統、心臟和大血管)。自然性流產的危險性亦會增加。如果真的懷孕，醫師和病人應討論繼續懷孕的適當性。

- 避孕方法

- 必須為女性病人提供廣泛的避孕資訊，如果她們目前並未採用有效的避孕措施，則應為她們提供避孕的建議。
- 具生育能力的女性病人必須採取至少1種以上的高度有效避孕措施 (即不需要使用者操作之避孕形式) 或2種互補的，需要使用者操作之避孕措施，其中必須包含屏障法，這是最低程度的要求。在停止使用羅可坦®治療之後，仍必須持續避孕至少1個月以上，即使是患有閉經症的病人也是如此。

- 驗孕

- 視當地常規而定，建議於月經週期的最初3天內進行有醫療人員監督且最低敏感度為25 mIU/ml的驗孕檢驗，說明如下。
 - 開始治療之前：
 - 在開始避孕之前，為排除懷孕的可能性，建議應先進行有醫療人員監督的驗孕

- 並應記錄驗孕的日期與結果。對無規則月經的病人，此項驗孕的進行時間應視病人的性活動狀況而定，病人應於最近一次無防護性行為的3週後進行驗孕。處方醫師應對病人進行避孕教育。
- 在處方羅可坦[®]時的諮商期間或前往處方醫師門診前的3天內，也應進行有醫療人員監督的驗孕；此外，驗孕的時間應在病人採取有效避孕措施達至少1個月以上後。此項試驗應確定病人在開始使用羅可坦[®]治療時並未懷孕。
- 回診追蹤：
 - 病人應每隔28天回診追蹤一次。每月重複進行一次有醫療人員監督之驗孕試驗的必要性應視當地常規而定，並應考慮病人的性活動狀況與最近的月經記錄(經期異常、月經沒來或閉經)。病人應依指示於前往處方門診當天或門診前3天內進行追蹤驗孕試驗。
- 治療結束後：
 - 停止治療5週之後，女性病人應進行一次最終驗孕，藉以排除懷孕的可能性。

藥師必須確認：

- 為具生育能力之女性病人所開立的羅可坦[®]處方應只限於30天治療用量，如須繼續治療，應開立新的處方。理想而言，驗孕、開立處方及調劑羅可坦[®]都應在同一天執行。
- 羅可坦[®]的調劑應在處方當日或處方後7天內執行。

衛教文宣

為協助開方醫師、藥師及病人以避免胎兒暴露於羅可坦[®]，廠商提供以下衛教文宣作為羅可坦[®]的避孕宣導計畫，以加強有關該藥物致畸性的警告，並強調具生育能力的女性病人使用有效避孕措施的必要性：

針對醫師

- 醫師檢核表/女性病人羅可坦[®]處方開立確認函

針對病人

- 患者提醒單

針對藥師

- 藥師檢核表-羅可坦[®]發放指引

詳盡的病人致畸胎風險以及前述避孕計畫段落中描述的嚴謹避孕措施應由處方醫師提供給所有病人，包括女性病人與男性病人。

男性病人：

現有的資料顯示，因接觸使用羅可坦[®]治療之病人的精子與精液而造成的母體濃度並不足以引發羅可坦[®]的致畸胎作用。

男性病人應謹記，切勿將他們的藥物分給任何人共用，尤其是女性。

其它注意事項

在使用羅可坦[®]治療期間，低劑量的progesterone製劑(避孕藥)可能並不是一種適當的避孕方法。

應告知病人，切勿將此藥物提供給他人使用，並應於治療結束時將任何未使用的膠囊歸還給他們的藥師。

病人在使用羅可坦[®]治療期間及停藥後1個月內應避免捐血，以免使接受輸血的孕婦之胎兒意外接觸此藥物，並使其陷入可能的危險。

精神疾病

在使用羅可坦®治療的病人中，曾有發生憂鬱症及精神病症狀的報告，此外也有出現自殺意圖及自殺行為的報告，但極為罕見(見8.副作用/不良反應)。這些事件的因果關係目前尚未確立。對有憂鬱症病史的病人必須特別注意，對所有的病人也都應監視是否出現憂鬱症的徵兆，必要時並應轉介接受適當的治療。不過，由於停用羅可坦®可能無法使症狀減輕，因此可能必須進行進一步的精神或心理評估。

皮膚及皮下組織疾病

在開始治療期間，偶爾會出現痤瘡急性惡化的現象，但這種現象會隨持續治療而消退，通常可於7-10天之內完全消退，且通常不須調整劑量。

應避免曝露於強烈的日光或紫外線。必要時應使用高防曬係數(至少為SPF 15以上)的防曬產品。

病人在使用羅可坦®治療期間及治療結束後5-6個月內應避免接受深度化學磨皮術或皮膚雷射的治療，因為會有在非典型部位形成肥大性疤痕的風險，也可能會在治療部位出現色素沉著過度或沉著不足的現象，但較為罕見。病人在使用羅可坦®治療期間及治療結束後6個月內應避免使用脫毛蠟，因為可能會造成皮膚剝落、留下疤痕或引發皮膚炎。

應避免將羅可坦®和局部外用的角質溶解性或剝落性抗痤瘡製劑同時使用，因為可能會增強局部刺激感。

應建議病人在開始接受治療時即使用具皮膚保濕作用的軟膏或乳霜，以及潤唇膏，因為羅可坦®可能會導致皮膚和嘴唇乾燥。

曾有使用羅可坦®後發生嚴重皮膚反應的上市後經驗報告(例如：多形性紅斑(EM)、Stevens-Johnson syndrome(SJS)和毒性表皮壞死(TEN))。這些事件可能是嚴重的並會導致死亡、生命脅迫、住院治療或殘障。故需嚴密監控病人的嚴重皮膚反應且若必要，需考慮停止使用羅可坦®。

眼科疾病

眼睛乾燥、角膜混濁、夜間視力減弱、角膜炎、眼瞼炎及結膜炎等現象通常在停止治療之後便會消退。使用眼用潤滑軟膏或人工淚液可以幫助緩解眼睛乾燥的症狀。由於可能會發生角膜炎，因此對出現眼睛乾燥症狀的病人應小心監視。對出現視力問題的病人，應轉介給眼科醫師進行檢查，並應考慮停用羅可坦®。病人可能會無法耐受隱形眼鏡的刺激，因此在治療期間可能必須配戴普通眼鏡。

曾有在使用羅可坦®治療期間出現夜間視力減弱現象的報告，並有極少數病例的症狀在停止治療之後仍持續存在(見8.副作用/不良反應)。由於有些病人的症狀是突然發作的，因此應將出現這種問題的可能性告知病人，並警告病人在夜間駕駛或操作任何工具時要小心。對視力問題應小心監視。

肌肉骨骼及結締組織疾病

可能會出現肌痛、關節痛及血清肌酸磷酸激酶升高的現象，且可能會降低激烈運動的耐受能力(見8.副作用/不良反應)。

曾有在數年使用高劑量治療角質化疾病之後發生骨骼病變的報告，包括早發性骨骺閉合、骨肥大、以及肌腱與韌帶鈣化。這些病人所採用的劑量、治療時間及累積總劑量通常都要遠超過治療痤瘡時的建議。因此，應針對每一位病人進行仔細的風險效益比率評估。

良性顱內高壓症

曾有出現良性顱內高壓症現象(假性腦瘤)的報告，但極為罕見，其中有些病例有併用四環素類藥物(見7.交互作用)。良性顱內高壓症的徵兆與症狀包括頭痛、噁心及嘔吐、視覺障礙以及視乳突水腫。出現良性顱內高壓症現象的病人應立即停用羅可坦®。

因此應避免和四環素類藥物合併治療。

肝膽疾病

應於治療前及開始治療1個月後檢查肝功能或肝臟酵素，然後再每隔3個月檢查一次，除非臨床上的證據顯示應採取更為頻繁的監視措施。曾有肝臟轉胺酶出現暫時性及可逆性升高現象的報告。就許多病例而言，這些變化都在正常範圍內，且檢驗值在治療期間都會回復到基礎值。不過，當轉胺酶的濃度超過正常值時，可能必須降低劑量或停止治療。

脂質代謝

應於開始治療1個月後檢查血清脂值(空腹值)，然後再每隔3個月檢查一次，除非臨床上的證據顯示應採取更為頻繁的監視措施。血清脂值通常在降低劑量或停止治療之後便會回復到正常值。血清脂方面的變化也可能會因飲食控制而消除。

對具臨床意義的血清三酸甘油酯升高的現象，建議應加以控制，因為其濃度如果超過800 mg/dl或9 mmol/l，有時會引發急性胰臟炎，這是一種已知可能致命的疾病(見8.副作用/不良反應)。因此，如果發生無法控制的高三酸甘油酯血症或胰臟炎症狀，即應停用羅可坦®。

胃腸道疾病

羅可坦®曾有在無腸道疾病病史之病人中引發發炎性腸疾病(包括局部性迴腸炎)的報告。出現嚴重(出血性)腹瀉現象的病人應立即停用羅可坦®。

過敏反應

曾有發生過敏性反應的報告，但為罕見，並且僅發生於先前使用過局部外用retinoid製劑之後再使用羅可坦®的病人。鮮少有過敏性皮膚反應的報告。曾有發生嚴重過敏性血管炎的病例報告，病人常會在四肢和真皮外出現紫癍(瘀痕及紅斑)。對發生嚴重過敏反應的病人，必須中斷治療並小心監視。

高危險病人

對併有糖尿病、肥胖、酗酒或脂質代謝疾病且正在使用羅可坦®治療的高危險病人，可能必須更為頻繁地檢查血清脂值及(或)血糖值。

對已知或疑似患有糖尿病的病人，建議應經常檢測血糖濃度。曾有在使用羅可坦®治療期間出現空腹血糖升高現象及診斷出新糖尿病病例的報告。

性功能障礙

Isotretinoin 的使用可能與性功能障礙有關(見8.副作用/不良反應)。曾有通報即使停用 isotretinoin 後，性功能障礙的症狀仍持續存在。

在處方 isotretinoin 前，於適當情形下確保病人、父母或照顧者瞭解使用 isotretinoin 可能導致性功能障礙的風險。應考慮病人的年齡和成熟度選擇合適的諮詢方式，包括在適當的情況下給予病人單獨諮詢的選擇，而無需父母或照顧者在場。

在開始 isotretinoin 療程前，應詢問病人是否具有性功能障礙等相關症狀，建議於治療期間定期監測是否出現新的性功能障礙等相關症狀。

5.3 操作機械能力

曾有在使用羅可坦®治療期間及停止治療之後出現夜間視力減弱現象的報告。由於有些病人的症狀是突然發作的，因此應將出現這種問題的可能性告知病人，並警告病人在夜間駕駛或操作工具時要小心(見5.警語及注意事項)。

5.4 實驗室檢測

實驗室發現

血清三酸甘油酯和膽固醇增加、HDL減少、高尿酸血症。有少數血糖升高的報告，且已診斷出新糖尿病的新案例(見5.警語及注意事項)。

6 特殊族群注意事項

6.1 懷孕

懷孕是使用羅可坦®治療的絕對禁忌。具有生育能力的女性病人應遵守避孕計畫。如果仍於使用羅可坦®治療期間或治療結束後一個月內懷孕，會使胎兒面臨發生極嚴重或嚴重畸形的高度風險。

見4. 禁忌

胚胎/胎兒發育風險

和接觸羅可坦®有關的胎兒畸形包括中樞神經系統異常(水腦症、小腦畸形/異常、小腦症)、顏面畸形、顎裂、外耳畸形(無外耳、外耳道狹窄或閉鎖)、眼睛異常(小眼症)、心血管異常(錐狀動脈幹畸形[conotruncal malformations]，如法洛氏四合症[tetralogy of Fallot]、大血管錯位、中隔缺損)、胸腺異常以及副甲狀腺異常。自發性流產的發生率也有升高的現象。

使用羅可坦®治療的婦女如果懷孕，必須立即停止治療，並應將病人轉介給有畸形學方面之專長或經驗的醫師尋求評估與建議(見5.1警語/注意事項-避孕計畫)。

6.2 哺乳

由於羅可坦®具高親脂性，此藥很可能分泌於乳汁中。因為不良作用發生的可能性，授乳母親應避免使用羅可坦®。

6.3 有生育能力的女性與男性

生育力

Isotretinoin於治療劑量下，不影響精子的數量、活動力與形態，男性病人服用羅可坦®也不會對胚胎的成形與發育造成危害(見10.3.3生育力損害)。

驗孕

具生育能力的女性病人，必須在開始使用羅可坦®治療前、治療期間、以及治療結束5週後進行驗孕(見5.1警語/注意事項-避孕計畫)

避孕

由於羅可坦®有致畸胎性，針對具生育能力的女性，必須遵守避孕計畫(見5.1警語/注意事項-避孕計畫)

具生育能力的女性必須使用至少1種高度有效的避孕措施(即不需要使用者操作之避孕形式)，或2種互補的，需要使用者操作之避孕措施。避孕措施必須在開始治療前使用達至少1個月以上，且在治療期間與治療結束後持續使用至少達1個月以上，閉經病人亦然(見5.1警語/注意事項-避孕計畫)。

6.4 小兒

小於 12 歲:目前缺乏臨床療效與安全性資料，不建議投予小於 12 歲之兒童。

12-17 歲:請謹慎評估後再投予 12-17 歲之兒童，並應注意其肌肉骨骼相關不良反應症狀。

兒童受試者的不良反應

在以 isotretinoin 膠囊的試驗中，12 至 17 歲兒童受試者中報告的不良反應與成人中描述的不良反應相似，除了背痛及關節痛(有時兩項症狀都很嚴重)和肌肉疼痛的發生率在兒童受試者有增加的情形。在一項 12 至 17 歲兒童受試者使用 isotretinoin 膠囊治療的試驗中，約 29% (104/358)的兒童受試者出現背痛。14% (14/104)的病例具嚴重背痛，且女童的背痛發生頻率較男童高。22% (79/358)的兒童受試者出現關節痛，其中包括 8% (6/79)的受試者出現嚴重關節痛。對於在 isotretinoin 治療期間或之後出現這些症狀的青少年，應對肌肉骨骼系統進行適當的評估。如果發

現任何明顯異常，請考慮停止使用 isotretinoin。

對兒童受試者骨質密度的影響

一項涉及 396 名患有嚴重頑固性結節性痤瘡的青少年(平均年齡 15.4 歲，年齡範圍為 12 至 17 歲，其中 80%為男性)的雙盲隨機臨床試驗，使用 isotretinoin 或另一種 isotretinoin 膠囊製劑進行 20 週療程後，對骨質密度的影響進行評估。因兩種 isotretinoin 膠囊組之間於治療 20 週後不具統計學上顯著差異，因此結果呈現為綜合治療組的數據。整體試驗族群的骨質密度相對於基線的平均變化如下:腰椎為 1.8%，全髖為-0.1%，股骨頸為-0.3%。這些部位的平均骨質密度 Z score 較基線下降(分別為-0.053、-0.109 和-0.104)。在 306 名青少年中，有 27 名(9%)出現臨床上顯著的骨質密度下降，界定為腰椎或全髖 $\geq 4\%$ ，或股骨頸 $\geq 5\%$ ，其中包含腰椎 2 例，全髖 17 例，股骨頸 20 例。於治療後 2 至 3 個月內進行的重複 DXA 掃描顯示骨質密度未恢復。長期追蹤至 4 至 11 個月顯示，7 名受試者中有 3 名的全髖和股骨頸骨質密度低於治療前基線，另外 2 名受試者的骨質密度並未顯示高於該青少年群體預期基線的增加。這些變化對長期骨骼健康和未來骨折風險的相關性目前尚不清楚。

在一項開放標籤臨床試驗(N=217)中，針對患有嚴重頑固性結節性痤瘡的青少年使用 isotretinoin 膠囊進行單療程治療，多個骨骼部位的骨質密度並未顯著下降(腰椎變化 $> -4\%$ ，全髖變化 $> -5\%$)，或在大多數受試者中增加。根據未調整的數據，有 1 名病人的腰椎骨質密度下降 $> 4\%$ 。16 名(8%)受試者的腰椎骨質密度下降 $> 4\%$ ，其他受試者(92%)沒有顯著下降或增加(根據體重指數進行調整)。根據未調整的數據，9 名受試者(5%)的全髖骨質密度下降 $> 5\%$ 。有 21 名(11%)受試者的全髖骨質密度下降超過 5%，其他受試者(89%)沒有顯著下降或增加(根據體重指數進行調整)。對 8 名骨質密度降低的受試者進行長達 11 個月的追蹤試驗顯示，有 5 名受試者的腰椎骨質密度有所增加，而另外 3 名受試者的腰椎骨質密度測量值低於基線。全髖骨質密度於 8 名受試者中有 5 名(63%)的仍低於基線(範圍-1.6%至-7.6%)。

在另一項開放標籤延伸試驗中，有 10 名受試者(包括年齡在 13 至 17 歲的受試者)在第一次療程後 4 個月開始服用第二次療程的 isotretinoin 膠囊，其中兩位受試者的平均腰椎骨質密度降低了 3.3%。

6.5 老年人

無相關資訊。

6.6 肝功能不全

見5.警語及注意事項。

6.7 腎功能不全

嚴重腎功能受損及腎衰竭都不會影響 isotretinoin 的藥物動力學。因此，羅可坦®可用於併有腎功能受損的病人。不過，還是建議病人從低劑量開始治療，然後再逐漸提高至最大耐受劑量(見3.3特殊族群用法用量)。

7 交互作用

維生素A: 必須避免併用羅可坦®和維生素A，因可能加重維生素A過多的症狀。

四環素類藥物: 有極少數良性顱內高壓症“假性腦瘤”的報告，其中有些是與四環素類藥物併用，因此應避免併用四環素類藥物(見5.警語及注意事項)。

Phenytoin: 在一項7名健康受試者的研究中，並未顯示羅可坦®會改變phenytoin的藥物動力學。這與體外發現的結果一致，即 isotretinoin 及其代謝物都不會誘導或抑制人體肝臟 CYP 2C9 P450 酵素的活性。已知 Phenytoin 會引起骨質軟化(osteomalacia)。尚未進行正式的臨床研究來評估 Phenytoin 和羅可坦®之間是否有交互作用而造成骨質流失。因此，同時使用這些藥物時應謹慎行事。

Norethindrone/ethinyl estradiol: 在一項對31名接受norethindrone/ethinyl estradiol錠劑作為口服避孕藥，並患有嚴重頑固性結節性痤瘡的停經前婦女的研究中，以1 mg/kg/天的建議劑量投予羅可坦[®]後，並未引起ethinyl estradiol和norethindrone臨床上相關的藥物動力學變化，或是改變黃體激素、促濾泡成熟激素(FSH)和黃體生成素(LH)的血中濃度。羅可坦[®]可能降低荷爾蒙避孕藥效果的藥物交互作用尚未被完全排除。

在使用羅可坦[®]治療期間，低劑量的progesterone製劑(避孕藥)可能並不是一種適當的避孕方法。

全身性皮質類固醇: 已知全身性皮質類固醇會引起骨質疏鬆症。尚未進行正式的臨床研究來評估全身性皮質類固醇與羅可坦[®]之間是否有交互作用而造成骨質流失。因此，同時使用這些藥物時應該謹慎行事。

8 副作用/不良反應

8.1 臨床重要副作用/不良反應

安全概況摘要

部份與羅可坦[®]相關的副作用是和劑量有關的。在建議劑量下，一般是可接受以疾病嚴重程度來做風險/利益比率評估之考量。其副作用通常在改變劑量或停止治療之後便會消退，不過，有些副作用在停止治療之後可能還會持續存在。

下列不良反應乃是源自羅可坦[®]的研究經驗以及上市後的使用經驗。其中有些事件和使用羅可坦[®]治療的關聯性仍然不明。許多在使用羅可坦[®]之病人中所見的副作用及不良反應都和使用極高劑量維生素A治療之病人中所見者類似(皮膚及黏膜乾燥，如嘴唇、鼻腔及眼睛)。

與維生素A過多有關的症狀

以下是最常見的副作用：皮膚乾燥、粘膜乾燥如嘴唇、口唇炎、鼻粘膜(流鼻血)、咽部(聲啞)、眼睛(結膜炎、可逆性的角膜混濁和無法使用隱形眼鏡)。

皮膚及其相關附屬物異常

疹、搔癢、顏面紅斑、顏面皮膚炎、出汗、化膿性肉芽腫、甲溝炎、指甲營養不良、肉芽組織增生、持續性毛髮稀少、可逆性禿頭、暴發性痤瘡、婦女多毛症、著色過度、對光敏感、對光過敏反應、皮膚脆弱。暴發性痤瘡發生在開始治療時且持續幾個星期。

肌肉-骨骼系統異常

有或無血清CPK值上升的肌肉痛(見5.警語及注意事項)、關節痛、骨肥大、關節炎、韌帶和肌腱的鈣化和其他骨骼變化、骨質密度降低、背部疼痛、骨骺閉合、早發性融合性肌腱炎。

精神和中樞神經系統異常

行為異常、鬱症(見5.警語及注意事項)、自殺意圖、自殺、頭痛、顱內壓上升(假性腦瘤)、及癲癇發作。雖然其間的因果關係尚未確立，對有憂鬱症病史的病人仍應特別注意，對所有的病人也都應監視其是否出現憂鬱症的徵兆，必要時並應轉介接受適當的治療。

感覺異常

有個案關於視覺障礙、懼光、黑暗適應障礙(夜間視力減弱)，極少數顏色視覺障礙(停藥可恢復)、晶狀體白內障、角膜炎、視覺模糊、眼瞼炎、結膜炎、眼睛刺激、視乳突水腫(良性顱內高壓症的徵兆)、及某頻率下的聽力受損。

胃腸系統異常

有發生噁心、嚴重腹瀉、發炎性腸道疾病如結腸炎、迴腸炎和出血的報告。以羅可坦[®]治療的病人，尤其是有高三酸甘油酯的病人，有引發胰臟炎的危險性；極少數致死性胰臟炎的報告(見5.警語及注意事項)。

肝膽系統異常

有些肝炎病例，轉胺酶(transaminase)短暫且可逆性增加。很多這類案例中，這些改變大部分是

在正常範圍內且在治療期間其值恢復到基礎值。然而，其他案例，當肝轉胺酶超過正常值時，可能需要降低羅可坦®劑量或停止治療。

呼吸系統異常

極少數支氣管痙攣報告；有時候是在有氣喘病史的病人。

血液異常

白血球數減少、嗜中性白血球減少症、紅血球的參數異常，(例如紅血球數量減少，血球容積減少和沈降率升高)、血小板數增加或減少(血小板減少症)、貧血。

耐受機轉異常

(感染)

革蘭氏陽性菌(金黃葡萄球菌)引起的局部或全身性感染。

生殖系統異常

上市後曾有通報使用 isotretinoin 後發生性功能障礙如:勃起障礙、性慾低下、男性女乳症、陰部乾燥、高潮困難、生殖器感覺減退之案例。

其他反應

淋巴腺病、血尿、蛋白尿、血管炎(例如：Wegener氏肉牙腫、過敏性血管炎)，過敏反應、全身性過敏、腎小球腎炎。

8.2 臨床試驗經驗

目前尚無資訊。

8.3 上市後經驗

在上市後期間，曾有使用羅可坦®後發生多形性紅斑、Stevens-Johnson syndrome和毒性表皮壞死的報告(見5.警語及注意事項)。

曾有常導致住院且有些導致死亡之橫紋肌溶解嚴重案例被通報，尤其發生於從事重度身體活動(vigorous physical activity)的病人。

9 過量

過量時可能出現維生素A過多的徵兆。在過量後的前幾個小時可以採取胃部排空處理。

10 藥理特性

10.1 作用機轉

羅可坦®的活性成份isotretinoin，是all-trans retinoic acid (tretinoin)的立體異構物。羅可坦®的作用機轉到目前尚未清楚地闡明，但臨床上觀察到嚴重性痤瘡的改善是與抑制皮脂腺的活性被抑制有關，且組織學上顯示皮脂腺縮小。此外，已證實isotretinoin具有皮膚抗發炎作用。

10.2 藥效藥理特性

Retinoid類治療痤瘡的全身性用藥。

毛囊與皮脂腺的上皮內層襯裡的角質變性，造成導致角質細胞脫落至皮脂管，且導致角質素和過量的皮脂阻塞皮脂管；接著，粉刺形成，最終形成發炎傷口。羅可坦®作用在痤瘡是經由抑制皮脂細胞增生，且顯然是以重新安排有系統的分化作用來作用在痤瘡。皮脂是痤瘡桿菌(Propionibacterium acnes)生長所需的主要物質，所以降低皮脂的產生會抑制皮脂管的細菌繁殖。

10.3 臨床前安全性資料

10.3.1 致癌性

體外及活體動物試驗的結果顯示isotretinoin並不具致癌性。

10.3.2 基因毒性

體外及活體動物試驗的結果顯示，isotretinoin並不具致突變性。

10.3.3 生育力損害

就使用isotretinoin的男性病人而言，在治療劑量下，isotretinoin並不會影響精子的數量、活動力及形態，也不會危及胚胎的形成與發育。

10.3.4 生殖毒性

和其他維生素A衍生物一樣，動物實驗的結果也顯示isotretinoin具有致畸胎性及胚胎毒性。

由於isotretinoin具有致畸胎性，因此，對育齡婦女投藥有治療上的顧慮(見4.禁忌、5.警語及注意事項以及6.特殊族群注意事項)。

10.3.5 其他

急性毒性

研究人員曾針對各種不同的動物測定isotretinoin的急性口服毒性。結果顯示，其對兔子的LD50約為2000毫克/公斤，對小鼠約為3000毫克/公斤，對大鼠則為4000毫克/公斤以上。

慢性毒性

一項針對大鼠所進行的為期2年的長期研究(isotretinoin的劑量為2、8及32毫克/公斤/天)發現，劑量較高的試驗組有局部脫毛及血漿中三酸甘油酯升高的現象。Isotretinoin在齧齒類動物中的副作用概況和維生素A極為類似，但並不包括對大鼠使用維生素A時所出現的組織及器官廣泛鈣化的現象。Isotretinoin並不會引發使用維生素A時所出現的肝細胞變化。

所有曾經出現的維生素A過多症候群相關副作用在停用isotretinoin之後都會自發性地消退。甚至整體狀況不佳的實驗動物也都能在1-2週內大致恢復正常。

11 藥物動力學特性

因為isotretinoin和其代謝物的動力學為線性動力學，可從單一劑量的數據預測治療期間的血漿濃度。此性質也提供一些證據關於isotretinoin不會誘發肝臟藥物代謝酶的活性的證據。

11.1 吸收

Isotretinoin從胃腸道的吸收是多變的；因為此化合物沒有靜脈製劑供人體使用，所以絕對生體可用率尚未決定，但從狗的動物實驗中外推可得知一個相當低且多變化的全身性生體可用率。在空腹時，給予痤瘡病人每天80毫克，可在2-4小時後觀察到穩定狀態下的最高血中濃度(C_{max})為310微克/毫升 (範圍: 188-473微克/毫升)。因isotretinoin難滲透入紅血球，isotretinoin的血漿(plasma)濃度約血中(blood)濃度的1.7倍。當isotretinoin與食物併用時，其生體可用率是空腹時的兩倍。

11.2 分佈

Isotretinoin大量與血漿蛋白質高度結合，主要為白蛋白($\geq 99.9\%$)；因此游離(=藥理活性)部份在寬廣的治療濃度範圍皆低於0.1%。

Isotretinoin在人體內的分佈體積未知，因為沒有靜脈製劑供人體使用。

在有嚴重痤瘡的病人中，每天給予40毫克2次，其isotretinoin的穩定狀態血中濃度($C_{min,ss}$)範圍從120-200微克/毫升；在這些病人中，4-oxo-isotretinoin的濃度比isotretinoin的濃度高2-5倍。在人體，僅有少數有關isotretinoin分佈於組織的資料。在上皮中isotretinoin的濃度僅是血清中的一半。

11.3 代謝

口服isotretinoin後，已在血漿中確認3個主要代謝物：4-oxo-isotretinoin、tretinoin (all-trans retinoic acid)，及4-oxo-tretinoin。主要代謝物為4-oxo-isotretinoin，其在穩定狀態時的血漿濃度約高於原藥的濃度2.5倍。其他次要代謝物已被偵測，但尚未完全鑑定出，其中也包括glucuronide conjugates。

Isotretinoin的代謝物在幾個體外試驗中顯示有生理活性，因此所觀察到病人的臨床反應可能為isotretinoin和其代謝物的藥理活性所導致。

因isotretinoin和tretinoin (all-trans retinoic acid)互為可逆性地代謝(=交互轉換)，tretinoin的代謝與isotretinoin的代謝有關。預估isotretinoin一次劑量中的20-30%會以異構物的形式代謝。

腸肝循環在isotretinoin於人體的藥物動力學中可能扮演一重要角色。

體外代謝研究顯示，有幾個CYP酵素與isotretinoin代謝成4-oxo-isotretinoin和tretinoin有關，但沒有任何單一異構物是主要的酵素。羅可坦®及其代謝物並無明顯影響CYP之活性。

11.4 排除

口服放射線標記的isotretinoin後，有約相當比率的劑量在尿和糞便中復原。痤瘡的病人口服isotretinoin後，原型藥最終排除半衰期的平均值為19小時，4-oxo-isotretinoin的最終排除半衰期較長，其平均值為29小時。

Isotretinoin是有生理機能的retinoid，而且在羅可坦®治療結束後2星期達到內生性retinoid的濃度。

11.5 特殊族群的藥動學

因肝受損的病人禁用羅可坦®，故本藥在此類病人的藥動學資料仍有限。

12 臨床試驗資料

目前尚無資訊。

13 包裝及儲存

13.1 包裝

鋁箔包裝。

4-1000粒盒裝。

13.2 效期

藥品不可在超過外盒所標示之有效期限(EXP)後使用。

13.3 儲存條件

為隔絕溼氣與光線，請儲存於原始包裝盒中。請於30°C以下儲存。

13.4 儲存注意事項

未使用/過期藥品的處理

藥物排放至環境中須減到最小量。藥物不可經由廢棄水處理且避免以家庭廢棄物處理。若有的話，使用回收系統進行回收。任何未使用的羅可坦®膠囊請歸還給藥師。

本藥應置於孩童視線與伸手不及處。

14 病人使用須知

本藥須由醫師處方使用(限由皮膚科專科醫師使用)。

15 其他

羅可坦軟膠囊 10 毫克 ROACCUTANE SOFT GELATIN CAPSULES 10MG (衛署藥輸字第014967號)

羅可坦軟膠囊 20 毫克 ROACCUTANE SOFT GELATIN CAPSULES 20MG (衛署藥輸字第014966號)

2張許可證為共用仿單。

2018年7月 CDS 6.0

04.24-ROA-3B01

製造廠

許可證持有者名稱

: F.HOFFMANN-LA ROCHE LTD.

GRENZACHERSTRASSE 124, CH-4070 BASEL,SWITZERLAND

製造廠及包裝廠：CATALENT

GERMANY EBERBACH GMBH

GAMMELSBACHER STRASSE 2, 69412 EBERBACH,GERMANY

藥商

裕利股份有限公司

臺北市松山區南京東路4段126號10樓、10樓之1至之3