

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΜΕ ΤΙΣ ΟΝΟΜΑΣΙΕΣ, ΤΙΣ ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΕΣ ΜΟΡΦΕΣ, ΤΙΣ ΠΕΡΙΕΚΤΙΚΟΤΗΤΕΣ ΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ, ΤΗΝ ΟΔΟ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ, ΤΟΥΣ ΚΑΤΟΧΟΥΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ, ΤΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΚΑΙ ΤΑ ΜΕΓΕΘΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑΣ ΣΤΑ ΚΡΑΤΗ ΜΕΛΗ

<u>Κράτος Μέλος</u>	<u>Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας</u>	<u>Επινοηθείσα ονομασία</u>	<u>Περιεκτικότητες</u>	<u>Φαρμακοτεχνική μορφή</u>	<u>Οδός χορήγησης</u>	<u>Συσκευασία</u>	<u>Μέγεθος συσκευασίας</u>
Αυστρία	Roche Austria GmbH, Engelhorngasse 3, 1211 Wien	ROACCUTANE « Roche » ROACCUTANE « Roche »	10 mg 20 mg	Καψάκια μαλακά Καψάκια μαλακά	Από στόματος Από στόματος	Κυψέλη Κυψέλη	30, 100 30, 100
Βέλγιο	N.V. Roche S.A. Rue Dantestraat 75, B-1070 Brussels Belgium	Roaccutane Roaccutane	10 mg 20 mg	Καψάκια μαλακά Καψάκια μαλακά	Από στόματος Από στόματος	Κυψέλη Κυψέλη	30, 60 30, 60
Δανία	Hoffmann-La Roche & Co Basel, Schweiz	Roaccutan Roaccutan	10 mg 20 mg	Καψάκια μαλακά Καψάκια μαλακά	Από στόματος Από στόματος	Κυψέλη Κυψέλη	30, 50, 100 30, 50, 100
Φιλανδία	Roche Oy Simimäentie 10 A FIN-02630 Espoo/Esbo, Finland	Roaccutan Roaccutan	10 mg 20 mg	Καψάκια μαλακά Καψάκια μαλακά	Από στόματος Από στόματος	Κυψέλη Κυψέλη	100 100
Γαλλία	Roche 52, boulevard du Parc 92521 Neuilly-sur-Seine Cedex, France	Roaccutane Roaccutane Roaccutane	5 mg 10 mg 20 mg	Καψάκια μαλακά Καψάκια μαλακά Καψάκια μαλακά	Από στόματος Από στόματος Από στόματος	Κυψέλη Κυψέλη Κυψέλη	30, 60 30, 60 30, 60
Γερμανία	Hoffmann-La Roche AG, Emil-Barell-Straße 1, 79639 Grenzach-Wyhlen	Roaccutan Roaccutan	10 mg 20 mg	Καψάκια μαλακά Καψάκια μαλακά	Από στόματος Από στόματος	Κυψέλη Κυψέλη	50 50

Ελλάδα	Roche Hellas S.A., Αλμιάνας 4 & Δελφών, GR-151 25 Μαρούσι, Αττική, Greece	ROACCUTAN	10 mg	Καψάκια μαλακά	Από στόματος	Κυψέλη	30
		ROACCUTAN	20 mg	Καψάκια μαλακά	Από στόματος	Κυψέλη	30
Ιρλανδία	Roche Products Limited P.O. Box 8 Welwyn Garden City Hertfordshire AL7 3AY, UK	Roaccutane	5 mg	Καψάκια μαλακά	Από στόματος	Κυψέλη	56, 60
		Roaccutane	20 mg	Καψάκια μαλακά	Από στόματος	Κυψέλη	56, 60
						Σκοτεινόχρω μες γυάλινες φιάλες	100
						Σκοτεινόχρω μες γυάλινες φιάλες	100
Ιταλία	ROCHE S.p.A. Piazza Durante 11 20131 Milano, Italy	ROACCUTAN	2.5 mg	Καψάκια μαλακά	Από στόματος	Κυψέλη	30
		ROACCUTAN	10 mg	Καψάκια μαλακά	Από στόματος	Κυψέλη	30
		ROACCUTAN	20 mg	Καψάκια μαλακά	Από στόματος	Κυψέλη	30
Λουξεμβούργο	N.V. Roche S.A. Rue Dantestraat 75, B-1070 Brussels Belgium	Roaccutane	10 mg	Καψάκια μαλακά	Από στόματος	Κυψέλη	30, 60
		Roaccutane	20 mg	Καψάκια μαλακά	Από στόματος	Κυψέλη	30, 60
Πορτογαλία	Roche Farmacêutica Química, Lda. Estrada Nacional 249-1, 2720-413 Amadora, Portugal	Roaccutan	10 mg	Καψάκια μαλακά	Από στόματος	Κυψέλη	20, 50
		Roaccutan	20 mg	Καψάκια μαλακά	Από στόματος	Κυψέλη	20, 50

Ισπανία	Roche Farma S.A., c/ Josefa Valcárcel, nº 42, 28027 Madrid, Spain	Roacutan	10 mg	Καψάκια μαλακά	Από στόματος	Κυψέλη	50
Ολλανδία	Roche Nederland B.V., Nijverheidsweg 38, 3641 RR Mijdrecht, Nederland	Roacutan Roaccutane	20 mg 10 mg	Καψάκια μαλακά Καψάκια μαλακά	Από στόματος Από στόματος	Κυψέλη Κυψέλη	50 30
	Roche Products Limited 40 Broadwater Road Welwyn Garden City Hertfordshire AL7 3AY, UK	Roaccutane	5 mg	Καψάκια μαλακά	Από στόματος	Κυψέλη	56, 60
						Σκοτεινόχρω μες γυάλινες φιάλες	100
		Roaccutane	20 mg	Καψάκια μαλακά	Από στόματος	Κυψέλη	56, 60
						Σκοτεινόχρω μες γυάλινες φιάλες	100

<u>Κράτος Μέλος</u>	<u>Κάτοχος Άδειας Κοκλοφορίας</u>	<u>Επινοηθείσα ονομασία</u>	<u>Περιεκτικ ότητα</u>	<u>Φαρμακοτεχνική μορφή</u>	<u>Οδός χορήγησης</u>	<u>Συσκευασία</u>	<u>Μέγεθος συσκευασίας</u>
Ισλανδία	F. Hoffmann La-Roche Ltd. Postfach CH-4002 Basel	Roaccutan Roaccutan	10 mg 20 mg	Καψάκια μαλακά Καψάκια μαλακά	Από στόματος Από στόματος	Κυψέλη Κυψέλη	50 50

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

**ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΑ ΠΟΡΙΣΜΑΤΑ ΚΑΙ ΛΟΓΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΗ ΤΗΣ
ΠΕΡΙΛΗΨΗΣ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΠΟΥ ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΤΗΚΑΝ
ΑΠΟ ΤΟΝ ΕΜΕΑ**

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΑ ΠΟΡΙΣΜΑΤΑ

ΓΕΝΙΚΗ ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΗΣ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗΣ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗΣ ΤΟΥ ROACCUTANE ΚΑΙ ΤΩΝ ΣΥΝΑΦΩΝ ΟΝΟΜΑΣΙΩΝ (βλέπε παράρτημα I)

Η ισοτρετινοΐνη (13-cis ρετινοϊκό οξύ), το δραστικό συστατικό του Roaccutane, είναι μία ρετινοειδής σύνθεση και παράγωγο της βιταμίνης Α. Οι κάψουλες Roaccutane είναι μία από στόματος χορηγούμενη φαρμακοτεχνική μορφή ισοτρετινοΐνης η οποία χρησιμοποιείται για τη συστηματική θεραπευτική αντιμετώπιση της ακμής. Όπως όλα τα ρετινοειδή, η ισοτρετινοΐνη είναι παράγοντας τερατογένεσης και αντενδεικνύεται κατά τη διάρκεια της κύησης προκειμένου να αποφεύγονται συγγενείς ανωμαλίες.

Το Roaccutane έχει εγκριθεί στα κράτη μέλη της ΕΕ (εκτός από τη Σουηδία [και Νορβηγία] όπου το προϊόν πωλείται με ειδική άδεια) από το 1983. Το αιτιολογικό για την παραπομπή βάσει του Άρθρου 30 του Roaccutane βασίστηκε στο γεγονός ότι το Roaccutane δεν έχει την ίδια ΠΧΠ σε όλα τα κράτη μέλη λόγω των αποκλίσεων που παρατηρούνται στις εθνικές αποφάσεις.

Τα βασικά τμήματα που έπρεπε να εναρμονιστούν ήταν τα τμήματα Θεραπευτικές ενδείξεις, Δοσολογία και μέθοδος χορήγησης, Αντενδείξεις, Ειδικές προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση, Ανεπιθύμητες ενέργειες.

Λόγω του υψηλού κινδύνου για συγγενείς ανωμαλίες, ο ΚΑΚ πρότεινε ένα εναρμονισμένο Πρόγραμμα Διαχείρισης Κινδύνων σχεδιασμένο έτσι ώστε να διασφαλίζει ότι οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία δεν είναι έγκυες κατά την έναρξη της θεραπείας με Roaccutane και δεν θα μείνουν έγκυες κατά τη διάρκεια ή τουλάχιστον για ένα μήνα μετά τη θεραπεία με Roaccutane.

▪ Θέματα ποιότητας

Δεν διαπιστώθηκαν σημαντικά θέματα ποιότητας και τα φαρμακευτικά στοιχεία των ΠΧΠ εναρμονίστηκαν, εκτός από τα τμήματα εκείνα που πρέπει να ενσωματωθούν σε εθνικό επίπεδο από τα κράτη μέλη κατά την υιοθέτηση της εναρμονισμένης ΠΧΠ.

Ζητήθηκε από τον ΚΑΚ να επιχειρηματολογήσει αναφορικά με τις διαφορετικές περιεκτικότητες και τα μεγέθη συσκευασίας που διατίθενται εν όψει του προγράμματος διαχείρισης κινδύνων. Η απόφαση για τις περιεκτικότητες και τα μεγέθη συσκευασίας που θα διατίθενται στην ΕΕ στο μέλλον εξαρτάται άμεσα από το εν τέλει αποδεκτό πρόγραμμα διαχείρισης κινδύνων και μπορεί να ληφθεί σε ένα δεύτερο στάδιο μετά την παρούσα διαδικασία εναρμόνισης.

▪ Θέματα αποτελεσματικότητας

Η αποτελεσματικότητα του προϊόντος είναι αποδεδειγμένη, παρόλα αυτά ο πληθυσμός που θα υποβάλλονταν σε θεραπεία αμφισβητήθηκε. Η CPMP σημείωσε ότι η αιτιολόγηση για θεραπεία πρώτης γραμμής σε περιπτώσεις οξείας ακμής δεν βασίστηκε σε προγενέστερες κλινικές δοκιμές αλλά σε δημοσιευμένες κλινικές εκτιμήσεις. Λαμβάνοντας υπόψη ότι οι ενδείξεις πρέπει να εκφράζουν τη σχέση ωφέλειας-κινδύνου της ισοτρετινοΐνης στον μελλοντικό πληθυσμό, αναφορικά με τον κίνδυνο τερατογένεσης και άλλες σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με την ισοτρετινοΐνη, η CPMP εισηγήθηκε την εξής ένδειξη:

«Ακμή οξείας μορφής (όπως οζώδη ή κυστική ακμή ή ακμή με κίνδυνο δημιουργίας μόνιμων ουλών) ανθεκτική στην καθιερωμένη θεραπεία επαρκούς διάρκειας με συστηματικά αντιβακτηριδιακά και στην τοπική θεραπεία.»

Στους ενήλικες, η θεραπεία με ισοτρετινοΐνη θα πρέπει να ξεκινά με μία δόση των 0,5 mg/kg ημερησίως. Η θεραπευτική απάντηση στην ισοτρετινοΐνη και κάποιες από τις ανεπιθύμητες ενέργειες εξαρτώνται από τη δοσολογία και ποικίλουν μεταξύ των ασθενών. Κατά συνέπεια, απαιτείται εξατομικευμένη προσαρμογή της δοσολογίας κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Για την πλειονότητα των ασθενών, η δόση κυμαίνεται μεταξύ 0,5-1,0 mg/kg ημερησίως. Τα ποσοστά μακροχρόνιας ύφεσης και υποτροπής σχετίζονται στενότερα με τη συνολικά χορηγούμενη δόση παρά με τη διάρκεια της θεραπείας ή την ημερήσια δόση. Έχει αποδειχθεί ότι δεν αναμένεται σημαντική επιπρόσθετη ωφέλεια πέραν της σωρευτικής θεραπευτικής δόσης των 120-150 mg/kg. Η διάρκεια της θεραπείας

εξαρτάται από την εξατομικευμένη ημερήσια δόση. Μία θεραπεία διάρκειας 16-24 εβδομάδων είναι κατά κανόνα επαρκής για την υποχώρηση των συμπτωμάτων.

▪ Θέματα ασφάλειας

Το κύριο θέμα ασφάλειας ήταν ο καθορισμός των οδηγιών στην περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος έτσι ώστε να διασφαλίζεται ότι οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία δεν είναι έγκυες κατά την έναρξη της θεραπείας με ισοτρετινοΐνη και δεν θα μείνουν έγκυες κατά τη διάρκεια ή τουλάχιστον για ένα μήνα μετά τη θεραπεία με ισοτρετινοΐνη, βάσει της πρότασης του ΚΑΚ για ένα εναρμονισμένο πρόγραμμα πρόληψης εγκυμοσύνης.

Από αυτή την άποψη η CPMP εξέτασε τα εξής:

- Η ισοτρετινοΐνη (από του στόματος χορηγούμενη) πρέπει να συνταγογραφείται μόνο σε γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία οι οποίες λαμβάνουν αυστηρά μέτρα πρόληψης εγκυμοσύνης βάσει του προγράμματος πρόληψης εγκυμοσύνης του ΚΑΚ. Αυτό αφορά επίσης γυναίκες οι οποίες επί του παρόντος δεν είναι σεξουαλικά δραστήριες, εκτός αν ο συνταγογράφος κρίνει ότι υπάρχουν αδιάσειστοι λόγοι που υποδεικνύουν ότι δεν υφίσταται κίνδυνος εγκυμοσύνης.
- Η ισοτρετινοΐνη αντενδεικνύεται σε γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία, εκτός και αν πληρούνται οι εξής προϋποθέσεις στο σύνολό τους:
 - Υποφέρουν από ακμή οξείας μορφής (όπως οζώδη ή κυστική ακμή ή ακμή με κίνδυνο δημιουργίας μόνιμων ουλών) ανθεκτική στην καθιερωμένη θεραπεία επαρκούς διάρκειας με συστηματικά αντιβακτηριδιακά και στην τοπική θεραπεία.
 - Συνειδητοποιούν τον κίνδυνο τερατογένεσης.
 - Συνειδητοποιούν την ανάγκη για τακτική παρακολούθηση, σε μηνιαία βάση.
 - Συνειδητοποιούν και αποδέχονται την ανάγκη για αποτελεσματική αντισύλληψη, χωρίς διακοπές, 1 μήνα πριν από την έναρξη της θεραπείας, καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας και 1 μήνα μετά τη λήξη της θεραπείας. Θα πρέπει να χρησιμοποιείται τουλάχιστον μία, και κατά προτίμηση δύο μορφές αντισύλληψης συμπεριλαμβανομένης της μεθόδου του διαφράγματος.
 - Ακόμα και αν έχουν αμηνόρροια πρέπει να ακολουθούν όλες τις συμβουλές για αποτελεσματική αντισύλληψη.
 - Πρέπει να είναι σε θέση να συμμορφώνονται με τα μέτρα αποτελεσματικής αντισύλληψης.
 - Είναι ενημερωμένες και συνειδητοποιούν τις εν δυνάμει συνέπειες μίας εγκυμοσύνης και την ανάγκη να συμβουλευτούν επείγοντως τον γιατρό τους αν συντρέχει κίνδυνος εγκυμοσύνης.
 - Συνειδητοποιούν την ανάγκη και αποδέχονται να υποβάλλονται σε τεστ εγκυμοσύνης πριν, κατά τη διάρκεια και 5 εβδομάδες μετά από τη λήξη της θεραπείας.
 - Δηλώνουν υπεύθυνα ότι συνειδητοποιούν τους κινδύνους και τις απαραίτητες προφυλάξεις σε σχέση με τη χρήση της ισοτρετινοΐνης.
- Η ισοτρετινοΐνη θα πρέπει να συνταγογραφείται από ή υπό την επίβλεψη ιατρού ειδικευμένου στη χρήση συστηματικών ρετινοειδών για τη θεραπεία της οξείας ακμής και με πλήρη κατανόηση των κινδύνων της θεραπείας με ισοτρετινοΐνη και της ανάγκης παρακολούθησης.
- Ολοκληρωμένη πληροφόρηση σχετικά με τον κίνδυνο τερατογένεσης και τα αυστηρά μέτρα πρόληψης εγκυμοσύνης πρέπει να δίδεται σε όλους τους ασθενείς, άνδρες και γυναίκες, .
- Προκειμένου να βοηθήσει τους συνταγογράφους, φαρμακοποιούς και ασθενείς να αποφύγουν την έκθεση του εμβρύου στην ισοτρετινοΐνη, ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας θα παράσχει εκπαιδευτικό υλικό για να ενισχύσει τις προειδοποιήσεις για την τερατογόνο δράση της ισοτρετινοΐνης, για να παράσχει συμβουλές για την αντισύλληψη πριν από την έναρξη της θεραπείας και για να παράσχει καθοδήγηση όσον αφορά την ανάγκη υποβολής σε τεστ εγκυμοσύνης.

- Η αντισύλληψη, τα τεστ εγκυμοσύνης και οι επισκέψεις θα πρέπει να γίνονται υπό συγκεκριμένες οδηγίες όπως περιγράφεται στην περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος.
- Η συνταγογράφηση ισοτρετινοΐνης σε γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να περιορίζεται στις 30 ημέρες θεραπείας ενώ για τη συνέχιση της θεραπείας απαιτείται νέα ιατρική συνταγή. Ως ιδανική θεωρείται η περίπτωση κατά την οποία το τεστ εγκυμοσύνης, η συνταγογράφηση και η χορήγηση της ισοτρετινοΐνης να γίνονται την ίδια ημέρα. Η χορήγηση της ισοτρετινοΐνης πρέπει να γίνεται εντός 7 το πολύ ημερών μετά τη συνταγογράφηση.
- Πρέπει να δίδεται η οδηγία στους ασθενείς να μην δίδουν ποτέ το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν σε τρίτους και να επιστρέφουν τυχόν μη χρησιμοποιημένες κάψουλες στον φαρμακοποιό τους, μετά τη λήξη της θεραπείας.
- Οι ασθενείς δεν πρέπει να συμμετέχουν σε αιμοδοσίες κατά τη διάρκεια της θεραπείας ή για 1 μήνα μετά τη διακοπή της ισοτρετινοΐνης λόγω των εν δυνάμει κινδύνων για το έμβryo μίας εγκύου λήπτριας αίματος.
- Ο ΚΑΚ πρέπει να δεσμεύεται ότι δεν θα διανείμει δωρεάν δείγματα του προϊόντος.

Λαμβάνοντας υπόψη ότι το σύνολο των αρχών του προγράμματος πρόληψης εγκυμοσύνης πρέπει να περιγράφεται στην ΠΧΠ αλλά και ότι οι λεπτομέρειες πρέπει να προσαρμόζονται βάσει των τοπικών κανονισμών, η CPMP απαίτησε από τον ΚΑΚ να συμφωνήσει με τις αρμόδιες εθνικές αρχές για τις λεπτομέρειες του προγράμματος πρόληψης εγκυμοσύνης και για το ότι ένα τέτοιο πρόγραμμα πρέπει να εφαρμόζεται σε εθνικό επίπεδο. Το αίτημα αυτό καθορίστηκε σε παράρτημα της γνώμης «Όροι χορήγησης άδειας κυκλοφορίας».

Επιπλέον, οι περιοδικές εκθέσεις ενημέρωσης σχετικά με την ασφάλεια (PSUR) πρέπει να υποβάλλονται σε ετήσια βάση. Ο ΚΑΚ πρέπει να υποβάλλει στην CPMP, στο κράτος μέλος αναφοράς και στα ενδιαφερόμενα κράτη μέλη, έκθεση επανεξέτασης αναφορικά με την εγκυμοσύνη στην οποία θα περιλαμβάνεται αναφορά για το πρόγραμμα πρόληψης εγκυμοσύνης καθώς και ολοκληρωμένη αξιολόγηση της έκθεσης σε κίνδυνο και των αποτελεσμάτων της εγκυμοσύνης, εξαμηνιαίως τα πρώτα 2 χρόνια μετά την υιοθέτηση της απόφασης της Ευρωπαϊκής Επιτροπής και, στη συνέχεια, ετησίως. Η αναφορά θα πρέπει να παρέχει πληροφορίες αναφορικά με τα μέτρα που λαμβάνονται για τη διασφάλιση και αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας του προγράμματος πρόληψης εγκυμοσύνης.

Η CPMP επίσης απαίτησε:

- Η Εταιρεία να υποβάλλει στην CPMP έκθεση επανεξέτασης με προτάσεις για την ενημέρωση των τμημάτων των προειδοποιήσεων και των ανεπιθύμητων ενεργειών σχετικά με τις ψυχιατρικές ανωμαλίες; εντός 2 μηνών μετά τη γνωμοδότηση της CPMP, ως μέτρο παρακολούθησης.
- Στην αξιολόγηση των PSUR, το κράτος μέλος αναφοράς πρέπει να επανεξετάζει τις εξής ανεπιθύμητες ενέργειες: οφθαλμικές ανωμαλίες, ερυθρίαση, μώλωπες, εμμηνορροϊκές διαταραχές, αίσθημα παλμών και ταχυκαρδία, καθώς και οποιοδήποτε σημάδι αλληλεπίδρασης με καρμπαμαζεπίνη.

Όλα τα μέρη των τμημάτων 4 και 5 της περίληψης των χαρακτηριστικών του προϊόντος εναρμονίστηκαν κατά τη διάρκεια της διαδικασίας.

Σχέση ωφέλειας/κινδύνου

Βάσει των τεκμηριωτικών εγγράφων που υπέβαλαν οι Κάτοχοι της Άδειας Κυκλοφορίας, συμπεριλαμβανομένης της πρότασης για την εφαρμογή ενός προγράμματος πρόληψης εγκυμοσύνης, και της επιστημονικής συζήτησης στο πλαίσιο της Επιτροπής, η CPMP έκρινε ότι η σχέση ωφέλειας/κινδύνου του Roaccutane (και των συναφών ονομασιών) είναι θετική για τις συμφωνηθείσες ενδείξεις.

ΛΟΓΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΗ ΤΗΣ ΠΕΡΙΛΗΨΗΣ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Εκτιμώντας τα ακόλουθα:

- σκοπός της παραπομπής ήταν η εναρμόνιση των περιλήψεων των χαρακτηριστικών του προϊόντος,
- η περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος που προτάθηκε από τους κατόχους της άδειας κυκλοφορίας, αξιολογήθηκε βάσει των τεκμηριωτικών εγγράφων που υπεβλήθησαν συμπεριλαμβανομένης της πρότασης για ένα πρόγραμμα πρόληψης εγκυμοσύνης, και της επιστημονικής συζήτησης στο πλαίσιο της επιτροπής,

η CPMP εισηγήθηκε την τροποποίηση των αδειών κυκλοφορίας, για τις οποίες η περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος παρατίθεται στο παράρτημα III για το Roaccutane και τις συναφείς ονομασίες (βλέπε Παράρτημα I).

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

ΣΗΜΕΙΩΣΗ: ΤΟ ΠΑΡΟΝ SPC (ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ) ΑΠΟΤΕΛΟΥΣΕ ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΤΗΣ ΑΠΟΦΑΣΗΣ ΤΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΟ ΠΑΡΑΠΕΜΠΤΙΚΟ ΓΙΑ ΔΙΑΙΤΗΣΙΑ. ΤΑ ΚΕΙΜΕΝΑ ΗΤΑΝ ΤΟΤΕ ΕΓΚΥΡΑ.

ΔΕΝ ΕΧΕΙ ΕΚΤΟΤΕ ΕΛΕΓΧΘΕΙ Η ΕΝΗΜΕΡΩΘΕΙ ΑΠΟ ΤΟΝ ΕΜΕΑ ΚΑΙ ΕΠΟΜΕΝΩΣ ΠΙΘΑΝΑ ΝΑ ΜΗΝ ΑΝΤΙΠΡΟΣΩΠΕΥΕΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΑ ΤΑ ΤΡΕΧΟΝΤΑ ΚΕΙΜΕΝΑ.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

<Roaccutane και συναφείς ονομασίες> <2,5 mg><5 mg><10 mg><20 mg> καψάκια, μαλακά

(Βλέπε Παράρτημα I – Να εφαρμοσθεί σε εθνικό επίπεδο)

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε μαλακό καψάκιο περιέχει <2,5 mg><5 mg><10 mg><20 mg> ισοτρετινοΐνης

(Βλέπε Παράρτημα I – Να εφαρμοσθεί σε εθνικό επίπεδο)

Για τα έκδοχα, βλ. 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Καψάκια, μαλακά

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Βαριές μορφές ακμής (όπως η οζώδης ή η συρρέουσα ακμή ή η ακμή με κίνδυνο μόνιμων ουλών) που ανθίστανται σε επαρκείς θεραπευτικούς κύκλους συνήθους αγωγής με συστηματικά αντιβιοτικά και τοπική θεραπεία.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η ισοτρετινοΐνη θα πρέπει να συνταγογραφείται μόνο από ή υπό την επίβλεψη ιατρών με εμπειρία στη χρήση συστηματικών ρετινοειδών για τη θεραπεία της βαριάς ακμής και πλήρη κατανόηση των κινδύνων της θεραπείας με ισοτρετινοΐνη και των αναγκών για παρακολούθηση.

Τα καψάκια θα πρέπει να λαμβάνονται μαζί με τροφή μία ή δύο φορές την ημέρα.

Ενήλικες συμπεριλαμβανομένων των εφήβων και των ηλικιωμένων:

Η θεραπεία με ισοτρετινοΐνη θα πρέπει να ξεκινά με δόση 0,5 mg/kg την ημέρα. Η θεραπευτική ανταπόκριση στην ισοτρετινοΐνη και ορισμένες από τις ανεπιθύμητες ενέργειες είναι δοσοεξαρτώμενα και διαφέρουν μεταξύ των ασθενών. Τούτο καθιστά απαραίτητη την εξατομικευμένη προσαρμογή της δοσολογίας κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Για τους περισσότερους ασθενείς η δόση κυμαίνεται από 0,5-1,0 mg/kg την ημέρα.

Η μακρόχρονη ύφεση και τα ποσοστά υποτροπής συνδέονται στενότερα με τη συνολικώς χορηγηθείσα δόση απ'ότι με τη διάρκεια της θεραπείας ή την ημερήσια δόση. Έχει καταδειχθεί ότι δεν αναμένεται ουσιαστικό επιπρόσθετο όφελος πέραν της συνολικής θεραπευτικής δόσης των 120-150 mg/kg. Η διάρκεια της θεραπείας θα εξαρτηθεί από την εξατομικευμένη ημερήσια δόση. Ένας θεραπευτικός κύκλος 16-24 εβδομάδων είναι κανονικά αρκετός για την επίτευξη της υποχώρησης.

Η πλήρης εξαφάνιση της ακμής επιτυγχάνεται στην πλειονότητα των ασθενών με έναν μόνο θεραπευτικό κύκλο. Σε περίπτωση σαφούς υποτροπής θα πρέπει να εξετασθεί το ενδεχόμενο χορήγησης περαιτέρω θεραπευτικού κύκλου με ισοτρετινοΐνη, χρησιμοποιώντας την ίδια ημερήσια δοσολογία και την ίδια συνολική θεραπευτική δόση. Δεδομένου ότι μπορεί να παρατηρηθεί περαιτέρω βελτίωση της ακμής έως και 8 εβδομάδες μετά τη διακοπή της θεραπείας, το ενδεχόμενο χορήγησης περαιτέρω θεραπευτικού κύκλου δεν θα πρέπει να εξετάζεται μέχρις ότου παρέλθει αυτό τουλάχιστον το διάστημα.

Ασθενείς με βαριά νεφρική βλάβη

Σε ασθενείς με βαριά νεφρική βλάβη, η θεραπεία θα πρέπει να ξεκινά με χαμηλότερη δόση (π.χ. 10 mg/ημέρα). Κατόπιν η δόση θα πρέπει να αυξάνεται σε έως και 1 mg/kg/ημέρα ή μέχρι ο ασθενής να λαμβάνει τη μέγιστη δόση που γίνεται ανεκτή (βλέπε λήμμα 4.4 “Ειδικές προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση”).

Παιδιά

Η ισοτρετινοΐνη δεν ενδείκνυται για τη θεραπεία της προεφηβικής ακμής και δεν συνιστάται σε ασθενείς κάτω των 12 ετών.

Ασθενείς με δυσανεξία

Σε ασθενείς που παρουσιάζουν σοβαρή δυσανεξία στη συνιστώμενη δόση, η θεραπεία μπορεί να συνεχισθεί με χαμηλότερη δόση και συνεπώς για μεγαλύτερη διάρκεια θεραπείας και με υψηλότερο κίνδυνο υποτροπής. Με σκοπό την επίτευξη της μέγιστης δυνατής αποτελεσματικότητας στους ασθενείς αυτούς, η δόση θα πρέπει κανονικά να συνεχίζεται με τη μέγιστη δόση που γίνεται ανεκτή.

4.3 Αντενδείξεις

Η ισοτρετινοΐνη αντενδείκνυται σε γυναίκες έγκυες ή θηλάζουσες (βλέπε λήμμα 4.6 “Κύηση και γαλουχία”).

Η ισοτρετινοΐνη αντενδείκνυται σε γυναίκες αναπαραγωγικής δυνατότητας εκτός εάν πληρούνται όλες οι προϋποθέσεις του Προγράμματος Αποφυγής Κύησης (βλέπε λήμμα 4.4 “Ειδικές προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση”).

Η ισοτρετινοΐνη αντενδείκνυται επίσης σε ασθενείς

- ε ηπατική ανεπάρκεια
- Με υπερβολικά αυξημένες τιμές λιπιδίων αίματος
- Με υπερβιταμίνωση Α
- Με υπερευαισθησία στην ισοτρετινοΐνη ή σε κάποιο από τα έκδοχα
- Που λαμβάνουν ταυτόχρονη θεραπεία με τετρακυκλίνες (βλέπε λήμμα 4.5 “Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης”).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση

Πρόγραμμα Αποφυγής Κύησης

Το φαρμακευτικό αυτό ιδιοσκεύασμα είναι ΤΕΡΑΤΟΓΟΝΟ.

Η ισοτρετινοΐνη αντενδείκνυται σε γυναίκες αναπαραγωγικής δυνατότητας, εκτός εάν πληρούνται όλες οι ακόλουθες προϋποθέσεις του Προγράμματος Αποφυγής Κύησης:

- Πάσχει από βαριά ακμή (όπως η οζώδης ή η συρρέουσα ακμή ή η ακμή με κίνδυνο μόνιμων ουλών) που ανθίσταται σε επαρκείς θεραπευτικούς κύκλους συνήθους αγωγής με συστηματικά αντιβιοτικά και τοπική θεραπεία (βλέπε λήμμα 4.1 “Θεραπευτικές ενδείξεις”).
- Αντιλαμβάνεται τον κίνδυνο τερατογένεσης.
- Αντιλαμβάνεται την αναγκαιότητα αυστηρής παρακολούθησης σε μηνιαία βάση.
- Αντιλαμβάνεται και αποδέχεται την αναγκαιότητα αποτελεσματικής αντισύλληψης, χωρίς διακοπή, 1 μήνα πριν την έναρξη της θεραπείας, καθ’ όλη τη διάρκεια της θεραπείας και 1 μήνα μετά το τέλος της θεραπείας. Θα πρέπει να χρησιμοποιείται μία τουλάχιστον και κατά προτίμηση δύο αλληλοσυμπληρούμενες μορφές αντισύλληψης, συμπεριλαμβανομένου προφυλακτικού.
- Ακόμη και αν έχει αμηνόρροια πρέπει να ακολουθεί όλες τις συμβουλές για την αποτελεσματική αντισύλληψη.
- Πρέπει να είναι σε θέση να συμμορφώνεται με τα μέτρα αποτελεσματικής αντισύλληψης.

- Έχει ενημερωθεί και αντιλαμβάνεται τις δυνητικές συνέπειες της κύησης και την αναγκαιότητα ταχείας λήψης συμβουλής εφόσον υπάρξει κίνδυνος κύησης.
- Αντιλαμβάνεται την αναγκαιότητα και αποδέχεται να υποβάλλεται σε δοκιμασία κύησης πριν, κατά τη διάρκεια και 5 εβδομάδες μετά το τέλος της θεραπείας.
- Αναγνωρίζει ότι αντιλήφθηκε τους κινδύνους και τις απαραίτητες προφυλάξεις που σχετίζονται με τη χρήση της ισοτρετινοΐνης.

Οι προϋποθέσεις αυτές αφορούν επίσης σε γυναίκες που επί του παρόντος δεν είναι σεξουαλικά ενεργές, εκτός εάν ο συνταγογράφων θεωρεί ότι υπάρχουν επιτακτικοί λόγοι που υποδεικνύουν ότι δεν υφίσταται κίνδυνος κύησης.

Ο συνταγογράφων ιατρός θα πρέπει να διασφαλίζει ότι:

- Η ασθενής πληροί τις προϋποθέσεις για την αποφυγή της κύησης όπως παρατίθενται παραπάνω, συμπεριλαμβανομένης της επιβεβαίωσης ότι διαθέτει επαρκή βαθμό κατανόησης.
- Η ασθενής αναγνωρίζει τις προαναφερθείσες προϋποθέσεις.
- Η ασθενής χρησιμοποίησε τουλάχιστον μία, και κατά προτίμηση δύο μεθόδους αποτελεσματικής αντισύλληψης, συμπεριλαμβανομένου προφυλακτικού, για τουλάχιστον 1 μήνα πριν την έναρξη της θεραπείας και συνεχίζει να χρησιμοποιεί αποτελεσματική αντισύλληψη καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας και για τουλάχιστον 1 μήνα μετά το τέλος της θεραπείας.
- Έχουν ληφθεί αρνητικά αποτελέσματα δοκιμασιών κύησης πριν, κατά τη διάρκεια και 5 εβδομάδες μετά το τέλος της θεραπείας. Οι ημερομηνίες και τα αποτελέσματα των δοκιμασιών κύησης θα πρέπει να καταγράφονται.

Αντισύλληψη

Οι γυναίκες ασθενείς πρέπει να εφοδιάζονται με αναλυτικές πληροφορίες σχετικά με την αποφυγή της κύησης και θα πρέπει να παραπέμπονται για συμβουλές σχετικά με την αντισύλληψη, εάν δεν χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη.

Ως ελάχιστη προϋπόθεση, οι γυναίκες ασθενείς υπό δυνητικό κίνδυνο κύησης πρέπει να χρησιμοποιούν τουλάχιστον μία αποτελεσματική μέθοδο αντισύλληψης. Κατά προτίμηση η ασθενής θα πρέπει να χρησιμοποιεί δύο αλληλοσυμπληρούμενες μορφές αντισύλληψης, συμπεριλαμβανομένου προφυλακτικού. Η αντισύλληψη θα πρέπει να συνεχίζεται για τουλάχιστον 1 μήνα μετά τη διακοπή της θεραπείας με την ισοτρετινοΐνη, ακόμη και σε ασθενείς με αμηνόρροια.

Δοκιμασία κύησης

Συνιστάται όπως πραγματοποιούνται δοκιμασίες κύησης κατά τις 3 πρώτες ημέρες του καταμήνιου κύκλου, υπό ιατρική επίβλεψη, σύμφωνα με την κατά τόπους πρακτική, με ελάχιστη ευαισθησία 25mIU/mL, ως ακολούθως.

Πριν την έναρξη της θεραπείας:

Με σκοπό τον αποκλεισμό της πιθανότητας κύησης πριν την έναρξη της αντισύλληψης, συνιστάται όπως διενεργείται μία αρχική δοκιμασία κύησης, υπό ιατρική επίβλεψη, η ημερομηνία και το αποτέλεσμα της οποίας θα πρέπει να καταγράφονται. Σε ασθενείς με ακανόνιστη έμμηνο ρύση, η χρονική στιγμή διενέργειας αυτής της δοκιμασίας κύησης θα πρέπει να αντικατοπτρίζει τη σεξουαλική δραστηριότητα της ασθενούς και θα πρέπει να πραγματοποιείται περίπου 3 εβδομάδες μετά την τελευταία συνουσία της ασθενούς χωρίς προφυλάξεις. Ο ιατρός θα πρέπει να παρέχει στην ασθενή επιμόρφωση σχετικά με την αντισύλληψη.

Θα πρέπει επίσης να διενεργείται μία δοκιμασία κύησης, υπό ιατρική επίβλεψη, κατά την επίσκεψη όπου θα γίνει η συνταγογράφηση ή εντός των 3 ημερών πριν την επίσκεψη στο συνταγογράφοντα ιατρό, ενώ η δοκιμασία θα πρέπει να έχει αναβληθεί μέχρις ότου η ασθενής έχει χρησιμοποιήσει αποτελεσματική αντισύλληψη για τουλάχιστον 1 μήνα. Η δοκιμασία αυτή θα πρέπει να διασφαλίζει ότι η ασθενής δεν είναι έγκυος κατά την έναρξη της θεραπείας με ισοτρετινοΐνη.

Επισκέψεις παρακολούθησης

Οι επισκέψεις παρακολούθησης θα πρέπει να προγραμματίζονται σε διαστήματα 28 ημερών. Η αναγκαιότητα για επαναληπτικές δοκιμασίες κύησης υπό ιατρική επίβλεψη κάθε μήνα θα πρέπει να καθορισθεί σύμφωνα με την κατά τόπους πρακτική, αφού ληφθεί υπόψη η σεξουαλική δραστηριότητα της ασθενούς και το πρόσφατο ιστορικό εμμήνων ρύσεων (ακανόνιστη έμμηνος ρύση, περίοδοι που δεν εμφανίστηκαν ή αμηνόρροια). Όπου ενδείκνυται, θα πρέπει να διενεργούνται επαναληπτικές δοκιμασίες κύησης την ημέρα της επίσκεψης για συνταγογράφηση ή εντός των 3 ημερών πριν την επίσκεψη στο συνταγογράφοντα ιατρό.

Τέλος της θεραπείας

Πέντε εβδομάδες μετά τη διακοπή της θεραπείας, οι γυναίκες θα πρέπει να υποβάλλονται σε μία τελική δοκιμασία κύησης ώστε να αποκλεισθεί η πιθανότητα κύησης.

Περιορισμοί συνταγογράφησης και διάθεσης

Οι συνταγές ισοτρετινοΐνης σε γυναίκες αναπαραγωγικής δυνατότητας θα πρέπει να περιορίζονται σε 30 ημέρες θεραπείας, ενώ η συνέχιση της θεραπείας προϋποθέτει μία νέα συνταγή. Ιδανικά, η δοκιμασία κύησης, η έκδοση της συνταγής και η διάθεση της ισοτρετινοΐνης θα πρέπει να πραγματοποιούνται αυθημερόν. Η διάθεση της ισοτρετινοΐνης θα πρέπει να έχει πραγματοποιηθεί το αργότερο εντός 7 ημερών μετά τη συνταγογράφηση.

Άνδρες ασθενείς

Δεν υπάρχουν ενδείξεις που να υποδεικνύουν ότι η λήψη ισοτρετινοΐνης από άνδρες ασθενείς επηρεάζει τη γονιμότητά τους ή τους απογόνους τους. Ωστόσο, θα πρέπει να υπενθυμίζεται στους άνδρες ασθενείς ότι δεν πρέπει να δίνουν το φάρμακό τους σε κανέναν άλλο και ειδικά σε γυναίκες.

Επιπρόσθετες προφυλάξεις

Οι ασθενείς θα πρέπει να καθοδηγούνται ώστε να μη δίνουν ποτέ αυτό το φαρμακευτικό προϊόν σε άλλα άτομα και να επιστρέφουν τυχόν αχρησιμοποίητα καψάκια στο φαρμακοποιό τους στο τέλος της θεραπείας.

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για 1 μήνα μετά τη διακοπή της ισοτρετινοΐνης, οι ασθενείς δεν θα πρέπει να δίνουν αίμα, λόγω του δυνητικού κινδύνου για το έμβρυο μεταγγιζόμενης εγκύου.

Εκπαιδευτικό υλικό

Με σκοπό την υποβοήθηση των συνταγογράφων ιατρών, των φαρμακοποιών και των ασθενών στην αποφυγή έκθεσης του εμβρύου στην ισοτρετινοΐνη, ο Κάτοχος της Άδειας Κυκλοφορίας θα διαθέτει εκπαιδευτικό υλικό, που στοχεύει στην ενίσχυση των προειδοποιήσεων σχετικά με την τερατογόνο δράση της ισοτρετινοΐνης, στην παροχή συμβουλών σχετικά με την αντισύλληψη πριν την έναρξη της θεραπείας και στην καθοδήγηση σχετικά με την αναγκαιότητα διενέργειας δοκιμασίας κύησης.

Πλήρεις πληροφορίες για τους ασθενείς σχετικά με τον κίνδυνο τερατογένεσης και τα αυστηρά μέτρα αποφυγής της κύησης όπως καθορίζονται στο Πρόγραμμα Αποφυγής Κύησης θα πρέπει να δίνονται από τον ιατρό σε όλους τους ασθενείς, άνδρες και γυναίκες.

Ψυχιατρικές διαταραχές

Σε ασθενείς υπό ισοτρετινοΐνη έχουν αναφερθεί κατάθλιψη, ψυχωσικά συμπτώματα και σπάνια απόπειρες αυτοκτονίας και αυτοκτονία (βλέπε λήμμα 4.8 “Ανεπιθύμητες ενέργειες”).

Απαιτείται ιδιαίτερη προσοχή σε ασθενείς με ιστορικό κατάθλιψης και όλοι οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία κατάθλιψης και να παραπέμπονται για κατάλληλη θεραπεία εφόσον απαιτείται. Ωστόσο, η διακοπή της ισοτρετινοΐνης μπορεί να μην επαρκεί για την ανακούφιση από τα συμπτώματα και ως εκ τούτου, μπορεί να είναι απαραίτητη περαιτέρω ψυχιατρική ή ψυχολογική αξιολόγηση.

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού

Ενίοτε παρατηρείται οξεία επιδείνωση της ακμής κατά την αρχική περίοδο, τούτη όμως υποχωρεί κατά τη συνέχιση της θεραπείας, συνήθως εντός 7-10 ημερών και συνήθως δεν επιβάλλει προσαρμογή της δόσης.

Θα πρέπει να αποφεύγεται η έκθεση στο έντονο ηλιακό φως ή στις υπεριώδεις ακτίνες. Όπου αυτό είναι απαραίτητο, θα πρέπει να χρησιμοποιείται αντιηλιακό προϊόν με υψηλό δείκτη προστασίας, τουλάχιστον SPF 15.

Θα πρέπει να αποφεύγεται η επιθετική απόξεση του δέρματος με χημικά και η δερματική αγωγή με laser σε ασθενείς υπό ισοτρετινοΐνη και για διάστημα 5-6 μηνών μετά το τέλος της θεραπείας, λόγω του κινδύνου υπερτροφικών ουλών σε ατυπικές περιοχές και σπανιότερα μεταφλεγμονώδους υπέρχρωσης ή υποχρωματισμού των περιοχών που υπεβλήθησαν στις διεργασίες. Θα πρέπει να αποφεύγεται η αποτρίχωση με κερί σε ασθενείς υπό ισοτρετινοΐνη για διάστημα 6 τουλάχιστον μηνών μετά τη θεραπεία, λόγω του κινδύνου επιδερμικής εκρίζωσης.

Θα πρέπει να αποφεύγεται η ταυτόχρονη χορήγηση ισοτρετινοΐνης με τοπικά κερατολυτικά ή απολεπιστικούς παράγοντες για την αντιμετώπιση της ακμής, λόγω πιθανής αύξησης του τοπικού ερεθισμού.

Οι ασθενείς θα πρέπει να συμβουλευονται ώστε να χρησιμοποιούν από την έναρξη της θεραπείας μία ενυδατική δερματική αλοιφή ή κρέμα και ένα μαλακτικό προϊόν για τα χείλη, δεδομένου ότι η ισοτρετινοΐνη είναι πιθανό να προκαλέσει ξηροδερμία και ξηρότητα χειλέων.

Διαταραχές των οφθαλμών

Η ξηροφθαλμία, οι θολερότητες του κερατοειδούς, η περιορισμένη νυκτερινή όραση και η κερατοειδίτιδα υποχωρούν συνήθως μετά τη διακοπή της θεραπείας. Η ξηροφθαλμία μπορεί να επιβληθεί με την εφαρμογή μίας λιπαντικής οφθαλμικής αλοιφής ή με την εφαρμογή θεραπείας υποκατάστασης δακρύων. Μπορεί να παρατηρηθεί δυσανεξία στους φακούς επαφής, η οποία μπορεί να επιβάλλει τη χρήση γυαλιών από τον ασθενή κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

Έχει επίσης αναφερθεί περιορισμένη νυκτερινή όραση, η έναρξη της οποίας ήταν σε μερικούς ασθενείς αιφνίδια (βλέπε λήμμα 4.7 “Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών”). Οι ασθενείς που αντιμετωπίζουν δυσκολίες στην όραση θα πρέπει να παραπέμπονται για οφθαλμολογική εξέταση από ειδικό. Μπορεί να είναι απαραίτητη η διακοπή της ισοτρετινοΐνης.

Μυοσκελετικές διαταραχές και διαταραχές των συνδετικών ιστών

Σε ασθενείς υπό ισοτρετινοΐνη έχει αναφερθεί μυαλγία, αρθραλγία και αυξημένες τιμές κρεατινοφωσφοκινάσης ορού, ιδιαίτερα σε εκείνους που επιδίδονται σε έντονη σωματική δραστηριότητα (βλέπε λήμμα 4.8 “Ανεπιθύμητες ενέργειες”).

Μετά από αρκετά χρόνια χορήγησης πολύ υψηλών δόσεων για τη θεραπεία διαταραχών της κερατινοποίησης έχουν παρατηρηθεί οστικές μεταβολές, συμπεριλαμβανομένων της πρόωρης σύγκλεισης των επιφύσεων, της υπερόστωσης και της ασβέστωσης τενόντων και συνδέσμων. Στους ασθενείς αυτούς, τα δοσολογικά επίπεδα, η διάρκεια της θεραπείας και η συνολική αθροιστική δόση υπερέβαιναν γενικώς κατά πολύ τα συνιστώμενα για τη θεραπεία της ακμής.

Καλοήθης ενδοκρανιακή υπέρταση

Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις καλοήθους ενδοκρανιακής υπέρτασης, σε ορισμένες από τις οποίες ενέχεται η ταυτόχρονη χρήση τετρακυκλινών (βλέπε λήμματα 4.3 “Αντενδείξεις” και 4.5 “Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης”). Τα σημεία και συμπτώματα της καλοήθους ενδοκρανιακής υπέρτασης περιλαμβάνουν κεφαλαλγία, ναυτία και έμετο, οπτικές διαταραχές και οίδημα της οπτικής θηλής. Οι ασθενείς που αναπτύξουν καλοήθη ενδοκρανιακή υπέρταση θα πρέπει να διακόψουν αμέσως την ισοτρετινοΐνη.

Ηπατοχολικές διαταραχές

Τα ηπατικά ένζυμα θα πρέπει να ελέγχονται πριν τη θεραπεία, 1 μήνα μετά την έναρξη της θεραπείας και ακολούθως ανά διαστήματα 3 μηνών, εκτός εάν υπάρχει κλινική ένδειξη για συχνότερη παρακολούθηση. Έχουν αναφερθεί παροδικές και αναστρέψιμες αυξήσεις των ηπατικών τρανσαμινασών. Σε πολλές περιπτώσεις οι μεταβολές αυτές βρίσκονταν σε φυσιολογικά πλαίσια και οι τιμές επανήλθαν στα αρχικά επίπεδα κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Ωστόσο, επί επιμένουσας,

κλινικώς σημαντικής αύξησης των επιπέδων των τρανσαμινασών, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο μείωσης της δόσης ή διακοπής της θεραπείας.

Νεφρική βλάβη

Έχει καταδειχθεί ότι η νεφρική βλάβη και η νεφρική ανεπάρκεια δεν επηρεάζουν τις φαρμακοκινητικές ιδιότητες της ισοτρετινοΐνης. Ως εκ τούτου, η ισοτρετινοΐνη μπορεί να χορηγείται σε ασθενείς με νεφρική βλάβη. Ωστόσο, συνιστάται οι ασθενείς να αρχίζουν με χαμηλή δόση και η δόση να αυξάνεται έως τη μέγιστη δόση που γίνεται ανεκτή (βλέπε λήμμα 4.2 “Δοσολογία και τρόπος χορήγησης”).

Μεταβολισμός Λιπιδίων

Θα πρέπει να ελέγχονται τα λιπίδια ορού (τιμές νηστείας) πριν τη θεραπεία, 1 μήνα μετά την έναρξη της θεραπείας και ακολούθως ανά διαστήματα 3 μηνών, εκτός εάν υπάρχει κλινική ένδειξη για συχνότερη παρακολούθηση. Οι αυξημένες τιμές των λιπιδίων ορού επιστρέφουν συνήθως σε φυσιολογικά επίπεδα με τη μείωση της δόσης ή τη διακοπή της θεραπείας και μπορεί επίσης να ανταποκριθούν σε διαιτητικά μέτρα.

Η ισοτρετινοΐνη έχει συσχετισθεί με αύξηση των επιπέδων των τριγλυκεριδίων στο πλάσμα. Η ισοτρετινοΐνη θα πρέπει να διακόπτεται σε περίπτωση που η υπερτριγλυκεριδαιμία δεν μπορεί να ελεγχθεί σε αποδεκτό επίπεδο ή εάν εμφανισθούν συμπτώματα παγκρεατίτιδας (βλέπε λήμμα 4.8 “Ανεπιθύμητες ενέργειες”). Ορισμένες φορές επίπεδα άνω των 800 mg/dL ή 9mmol/L σχετίζονται με οξεία παγκρεατίτιδα, η οποία μπορεί να είναι μοιραία.

Γαστρεντερικές διαταραχές

Η ισοτρετινοΐνη έχει συσχετισθεί με φλεγμονώδη νόσο του εντέρου (συμπεριλαμβανομένης της τοπικής ειλεΐτιδας) σε ασθενείς χωρίς προηγούμενο ιστορικό εντερικών διαταραχών. Οι ασθενείς που εμφανίζουν σοβαρή (αιμορραγική) διάρροια, θα πρέπει να διακόπτουν αμέσως την ισοτρετινοΐνη.

Αλλεργικές αντιδράσεις

Σπάνια έχουν αναφερθεί αναφυλακτικές αντιδράσεις, σε μερικές περιπτώσεις μετά από προηγούμενη τοπική έκθεση σε ρετινοειδή. Όχι συχνά, αναφέρονται αλλεργικές δερματικές αντιδράσεις. Έχουν αναφερθεί σοβαρές περιπτώσεις αλλεργικής αγγειίτιδας, συχνά με πορφύρα (μώλωπες και κοκκινίλες) των άκρων και συμμετοχή της εξωτερικής στοιβάδας του δέρματος. Οι σοβαρές αλλεργικές αντιδράσεις επιβάλλουν διακοπή της θεραπείας και προσεκτική παρακολούθηση.

Ασθενείς Υψηλού Κινδύνου

Σε ασθενείς με διαβήτη, παχυσαρκία, αλκοολισμό ή κάποια διαταραχή του μεταβολισμού των λιπιδίων που υποβάλλονται σε θεραπεία με ισοτρετινοΐνη, μπορεί να απαιτούνται συχνότεροι έλεγχοι των τιμών λιπιδίων ορού και/ή γλυκόζης αίματος. Κατά τη θεραπεία με ισοτρετινοΐνη, έχουν αναφερθεί αυξημένα επίπεδα σακχάρου αίματος υπό νηστεία, ενώ έχουν διαγνωσθεί νέα περιστατικά διαβήτη.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Οι ασθενείς δεν θα πρέπει να λαμβάνουν βιταμίνη Α ως ταυτόχρονη θεραπεία, λόγω κινδύνου ανάπτυξης υπερβιταμίνωσης Α.

Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις καλοήθους ενδοκρανιακής υπέρτασης (ψευδοόγκος του εγκεφάλου) με ταυτόχρονη χρήση ισοτρετινοΐνης και τετρακυκλινών. Ως εκ τούτου, θα πρέπει να αποφεύγεται η ταυτόχρονη θεραπεία με τετρακυκλίνες (βλέπε λήμμα 4.3 “Αντενδείξεις” και λήμμα 4.4 “Ειδικές προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση”).

4.6 Κύηση και γαλουχία

Η κήση αποτελεί απόλυτη αντένδειξη για τη θεραπεία με ισοτρετινοΐνη (βλέπε λήμμα 4.3 «Αντενδείξεις»). Αν παρόλες αυτές τις προφυλάξεις σημειωθεί κήση κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ισοτρετινοΐνη ή στο μήνα που ακολουθεί, υπάρχει μεγάλος κίνδυνος πολύ βαριάς και σοβαρής δυσμορφίας του εμβρύου.

Οι εμβρυϊκές δυσμορφίες που σχετίζονται με την έκθεση στην ισοτρετινοΐνη περιλαμβάνουν ανωμαλίες του κεντρικού νευρικού συστήματος (υδροκέφαλος, δυσπλασία/ανωμαλίες της παρεγκεφαλίδας, μικροκεφαλία), δυσμορφία του προσώπου, λυκόστομα, διαμαρτίες του έξω ωτός (απουσία έξω ωτός, μικροί ή απόντες εξωτερικοί ακουστικοί πόροι), ανωμαλίες οφθαλμών (μικροφθαλμία), καρδιαγγειακές ανωμαλίες (δυσμορφίες του κώνου και του στελέχους της πνευμονικής αρτηρίας όπως τετραλογία Fallot, μετάθεση των μεγάλων αγγείων, ελλείμματα μεσοκαρδιακού διαφράγματος), ανωμαλία του θύμου αδένου και ανωμαλίες παραθυρεοειδών αδένων. Υπάρχει επίσης αυξημένος κίνδυνος αυτόματης αποβολής.

Εάν παρατηρηθεί κήση σε γυναίκα υπό ισοτρετινοΐνη, η θεραπεία πρέπει να διακοπεί και η ασθενής θα πρέπει να παραπέμπεται σε ιατρό ειδικευμένο ή έμπειρο στην τερατολογία, για αξιολόγηση και συμβουλές.

Γαλουχία:

Η ισοτρετινοΐνη είναι σε μεγάλο βαθμό λιπόφιλη, ως εκ τούτου η διέλευση της ισοτρετινοΐνης στο μητρικό γάλα είναι πολύ πιθανή. Λόγω της δυνατότητας ανεπιθύμητων ενεργειών στη μητέρα και το εκτεθειμένο παιδί, η χρήση ισοτρετινοΐνης αντενδείκνυται σε θηλάζουσες μητέρες.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ισοτρετινοΐνη, έχουν παρατηρηθεί κάποιες περιπτώσεις περιορισμένης νυκτερινής όρασης και σε σπάνιες περιπτώσεις εμμένουσες μετά τη θεραπεία (βλέπε λήμμα 4.4 “Ειδικές προφυλάξεις και ιδιαίτερες προειδοποιήσεις κατά τη χρήση” και λήμμα 4.8 “Ανεπιθύμητες ενέργειες”). Δεδομένου ότι η έναρξη ήταν σε ορισμένους ασθενείς αιφνίδια, θα πρέπει να ενημερώνονται οι ασθενείς για το πιθανό αυτό πρόβλημα και να προειδοποιούνται ώστε να προσέχουν κατά την οδήγηση ή το χειρισμό μηχανών.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Τα ακόλουθα συμπτώματα είναι οι συχνότερα αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες με την ισοτρετινοΐνη: ξηρότητα βλεννογόνων π.χ. των χειλέων, χειλίτιδα, του ρινικού βλεννογόνου, επίσταξη, και των οφθαλμών, επιπεφυκίτιδα, ξηροδερμία. Ορισμένες από τις ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με τη χρήση ισοτρετινοΐνης είναι δοσοεξαρτώμενες. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες είναι γενικώς αναστρέψιμες μετά τη μεταβολή της δόσης ή τη διακοπή της θεραπείας, ωστόσο κάποιες μπορεί να επιμείνουν μετά το τέλος της θεραπείας.

<i>Λοιμώξεις:</i>	
Πολύ σπάνιες ($\leq 1/10.000$)	Gram θετική (βλεννογονοδερματική) βακτηριακή λοίμωξη
<i>Διαταραχές του αίματος και του λεμφικού συστήματος:</i>	
Πολύ συχνές ($\geq 1/10$)	Αναιμία, Ταχύτητα καθίζησης ερυθροκυττάρων αυξημένη, Θρομβοπενία, Θρομβοκυττάρωση
Συχνές ($\geq 1/100, < 1/10$)	Ουδετεροπενία
Πολύ σπάνιες ($\leq 1/10.000$)	Λεμφαδενοπάθεια
<i>Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος:</i>	
Σπάνιες ($\geq 1/10.000, < 1/1000$)	Αλλεργική δερματική αντίδραση, Αναφυλακτικές αντιδράσεις, Υπερευαισθησία
<i>Διαταραχές του μεταβολισμού και της διατροφής:</i>	
Πολύ σπάνιες ($\leq 1/10.000$)	Σακχαρώδης διαβήτης, Υπερουριχαιμία

<p><i>Ψυχιατρικές διαταραχές:</i> Σπάνιες ($\geq 1/10.000, < 1/1000$) Πολύ σπάνιες ($\leq 1/10.000$)</p>	<p>Κατάθλιψη Μη φυσιολογική συμπεριφορά, Ψυχωσική διαταραχή, Απόπειρα αυτοκτονίας, Αυτοκτονία</p>
<p><i>Διαταραχές του νευρικού συστήματος:</i> Συχνές ($\geq 1/100, < 1/10$) Πολύ σπάνιες ($\leq 1/10.000$)</p>	<p>Κεφαλαλγία Καλοήθης ενδοκρανιακή υπέρταση, Σπασμοί, Υπνηλία</p>
<p><i>Διαταραχές των οφθαλμών:</i> Πολύ συχνές ($\geq 1/10$) Πολύ σπάνιες ($\leq 1/10.000$)</p>	<p>Βλεφαρίτιδα, Επιπεφυκίτιδα, Ξηροφθαλμία, Ερεθισμός του οφθαλμού Όραση θαμπή, Καταρράκτης, Αχρωματοψία (ελλείμματα οπτικής αντίληψης χρωμάτων), Δυσανεξία των φακών επαφής, Θολερότητα του κερατοειδούς, Περιορισμένη νυκτερινή όραση, Κερατοειδίτιδα, Οίδημα της οπτικής θηλής (ως σημείο καλοήθους ενδοκρανιακής υπέρτασης), Φωτοφοβία</p>
<p><i>Διαταραχές των ώτων και του λαβυρίνθου:</i> Πολύ σπάνιες ($\leq 1/10.000$)</p>	<p>Έκπτωση της ακουστικής οξύτητας</p>
<p><i>Αγγειακές διαταραχές:</i> Πολύ σπάνιες ($\leq 1/10.000$)</p>	<p>Αγγειίτιδα (για παράδειγμα κοκκιωμάτωση Wegener, αλλεργική αγγειίτιδα)</p>
<p><i>Αναπνευστικές, θωρακικές και μεσοθωρακικές διαταραχές:</i> Συχνές ($\geq 1/100, < 1/10$) Πολύ σπάνιες ($\leq 1/10.000$)</p>	<p>Επίσταξη, Ξηρότητα ρινικού βλεννογόνου, Ρινοφαρυγγίτιδα Βρογχόσπασμος (ιδιαίτερα σε ασθενείς με άσθμα), Βράγχος φωνής</p>
<p><i>Γαστρεντερικές διαταραχές:</i> Πολύ σπάνιες ($\leq 1/10.000$)</p>	<p>Κολίτιδα, Ειλεΐτιδα, Ξηρότητα του φάρυγγα, Αιμορραγία του γαστρεντερικού σωλήνα, αιμορραγική διάρροια και φλεγμονώδης νόσος του εντέρου, Ναυτία, Παγκρεατίτιδα (βλέπε λήμμα 4.4 “Ειδικές προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση”)</p>
<p><i>Ηπατοχολικές διαταραχές</i> Πολύ συχνές ($\geq 1/10$) Πολύ σπάνιες ($\leq 1/10.000$)</p>	<p>Τρανσαμινάσες αυξημένες (βλέπε λήμμα 4.4 “Ειδικές προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση”) Ηπατίτιδα</p>
<p><i>Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού:</i> Πολύ συχνές ($\geq 1/10$) Σπάνιες ($\geq 1/10.000, < 1/1000$) Πολύ σπάνιες ($\leq 1/10.000$)</p>	<p>Χειλίτιδα, Δερματίτιδα, Ξηροδερμία, Τοπική αποφολίδωση, Κνησμός, Εξάνθημα ερυθματώδες, Ευθραυστότητα δέρματος (κίνδυνος τραύματος από τριβή) Αλωπεκία Κερανοβόλος ακμή, Ακμή επιδεινωθείσα (αναζωπύρωση ακμής), Ερύθημα (προσώπου), Εξάνθημα, Διαταραχή τριχώματος, Υπερτρίχωση, Δυστροφία όνυχα, Παρωνυχία, Αντίδραση από φωτοευαισθησία, Πυογόνο κοκκίωμα, Υπέργρωση δέρματος, Εφίδρωση αυξημένη</p>
<p><i>Μυοσκελετικές διαταραχές και διαταραχές των συνδετικών ιστών</i> Πολύ συχνές ($\geq 1/10$) Πολύ σπάνιες ($\leq 1/10.000$)</p>	<p>Αρθραλγία, Μυαλγία, Οσφυαλγία (ιδιαίτερα σε εφήβους ασθενείς) Αρθρίτιδα, Ασβέστωση (ασβεστοποίηση συνδέσμων και τενόντων), Πρόωρη σύγκλιση των επιφύσεων, Εξόστωση, (υπερόστωση), Οστική πυκνότητα μειωμένη, Τενοντίτιδα</p>

<i>Διαταραχές των νεφρών και του ουροποιητικού συστήματος</i>	
Πολύ σπάνιες ($\leq 1/10.000$)	Σπειραματονεφρίτιδα
<i>Γενικές διαταραχές και ενοχλήσεις στη θέση χορήγησης:</i>	
Πολύ σπάνιες ($\leq 1/10.000$)	Ιστός κοκκίωσης (σχηματισμός αυξημένος), Αίσθημα κακουχίας
<i>Έρυνες:</i>	
Πολύ συχνές ($\geq 1/10$)	Τριγλυκερίδια αίματος αυξημένα, Υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη μειωμένη
Συχνές ($\geq 1/100, < 1/10$)	Χοληστερόλη αίματος αυξημένη, Γλυκόζη αίματος αυξημένη, Αιματουρία, Πρωτεϊνουρία
Πολύ σπάνιες ($\leq 1/10.000$)	Κρεατινοφωσφοκινάση αίματος αυξημένη

Η συχνότητα εμφάνισης των ανεπιθύμητων συμβαμάτων υπολογίστηκε από συγκεντρωτικά δεδομένα κλινικών δοκιμών στις οποίες συμμετείχαν 824 ασθενείς και από δεδομένα μετά την κυκλοφορία του προϊόντος.

4.9 Υπερδοσολογία

Η ισοτρετινοΐνη είναι ένα παράγωγο της βιταμίνης Α. Αν και η οξεία τοξικότητα της ισοτρετινοΐνης είναι χαμηλή, σε περιπτώσεις τυχαίας υπερδοσολογίας μπορεί να εμφανισθούν σημεία υπερβιταμίνωσης Α. Οι εκδηλώσεις της οξείας τοξικότητας από βιταμίνη Α περιλαμβάνουν σοβαρή κεφαλαλγία, ναυτία ή έμετο, υπνηλία, ευερεθιστότητα και κνησμό. Τα σημεία και συμπτώματα της τυχαίας ή σκόπιμης υπερδοσολογίας με την ισοτρετινοΐνη πιθανόν να είναι παρόμοια. Τα συμπτώματα αυτά αναμένεται να είναι αναστρέψιμα και να υποχωρούν χωρίς να επιβάλλεται αντιμετώπιση.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: σκευάσματα κατά της ακμής για συστηματική χρήση, κωδικός ATC: D10BA01

Μηχανισμός δράσης

Η ισοτρετινοΐνη είναι ένα στερεοϊσομερές του all-trans ρετινοϊκού οξέος (τρετινοΐνη). Ο ακριβής μηχανισμός δράσης της ισοτρετινοΐνης δεν έχει ακόμη λεπτομερώς διεκρινισθεί, έχει όμως τεκμηριωθεί πως η παρατηρούμενη βελτίωση της κλινικής εικόνας της βαριάς ακμής συσχετίζεται με την καταστολή της δραστηριότητας των σμηγματογόνων αδένων και με ιστολογικώς εξακριβωμένη μείωση του μεγέθους των σμηγματογόνων αδένων. Περαιτέρω έχει τεκμηριωθεί η δερματική αντιφλεγμονώδης δράση της ισοτρετινοΐνης.

Αποτελεσματικότητα

Η υπερκερατινοποίηση της επιθηλίου στοιβάδας του σχηματισμού των αδένων των τριχών και των σμηγματογόνων αδένων προκαλεί την απόπτωση κερατωδών κυττάρων στον πόρο και την έμφραξη του από την κερατίνη και το υπερβολικό σμήγμα. Ακολουθεί ο σχηματισμός φαγέσωρος και ενδεχομένως φλεγμονώδεις αλλοιώσεις. Η ισοτρετινοΐνη αναστέλλει τον πολλαπλασιασμό των σμηγματογόνων κυττάρων και δείχνει ότι δρα στην ακμή επαναρυθμίζοντας το κανονικό πρόγραμμα διαφοροποίησης. Το σμήγμα είναι ένα μείζον υπόστρωμα για την ανάπτυξη του *Propionibacterium acnes*, γι' αυτό και η μειωμένη παραγωγή σμήγματος αναστέλλει τον αποικισμό του πόρου από βακτηρίδια.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Η απορρόφηση της ισοτρετινοΐνης από τη γαστρεντερική οδό είναι, για το θεραπευτικό δοσολογικό εύρος, μεταβλητή και δοσοεξαρτώμενη. Δεν έχει προσδιορισθεί η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα της ισοτρετινοΐνης, δεδομένου ότι η ουσία δεν είναι διαθέσιμη ως ενδοφλεβίως χορηγούμενη για

ανθρώπινη χρήση, η εξαγωγή όμως συμπερασμάτων από μελέτες σε σκύλους θα υποδείκνυε αρκετά χαμηλή και μεταβλητή συστηματική βιοδιαθεσιμότητα. Όταν η ισοτρετινοΐνη λαμβάνεται μαζί με τροφή διπλασιάζεται η βιοδιαθεσιμότητά της συγκριτικά με συνθήκες νηστείας.

Κατανομή

Η ισοτρετινοΐνη δεσμεύεται εκτενώς με τις πρωτεΐνες του πλάσματος, κατά κύριο λόγο με τη λευκωματίνη (99,9%). Ο όγκος κατανομής της ισοτρετινοΐνης στον άνθρωπο δεν έχει προσδιορισθεί, δεδομένου ότι η ισοτρετινοΐνη δεν είναι διαθέσιμη ως ενδοφλεβίως χορηγούμενη για ανθρώπινη χρήση. Στους ανθρώπους λίγα δεδομένα είναι διαθέσιμα για την κατανομή της ισοτρετινοΐνης στους ιστούς. Οι συγκεντρώσεις της ισοτρετινοΐνης στην επιδερμίδα είναι μόνο το ήμισυ εκείνων στον ορό. Οι συγκεντρώσεις της ισοτρετινοΐνης στο πλάσμα είναι περίπου 1,7 φορές εκείνων στο σύνολο του αίματος, λόγω χαμηλής διείσδυσης της ισοτρετινοΐνης στα ερυθροκύτταρα.

Μεταβολισμός

Μετά την από στόματος χορήγηση της ισοτρετινοΐνης, έχουν ταυτοποιηθεί στο πλάσμα τρεις μείζονες μεταβολίτες: η 4-οξο-ισοτρετινοΐνη, η τρετινοΐνη (all-trans ρετινοϊκό οξύ) και η 4-οξο-τρετινοΐνη. Οι μεταβολίτες αυτοί έχουν παρουσιάσει βιολογική δραστηριότητα σε αρκετές *in vitro* δοκιμασίες. Σε μία κλινική μελέτη καταδείχτηκε ότι η 4-οξο-ισοτρετινοΐνη διαθέτει σημαντική συνεισφορά στη δραστηριότητα της ισοτρετινοΐνης (μείωση του ρυθμού έκκρισης σμήγματος, παρόλη την απουσία επίδρασης στα επίπεδα ισοτρετινοΐνης και τρετινοΐνης στο πλάσμα). Άλλοι ήσσονες μεταβολίτες συμπεριλαμβάνουν συζυγή γλυκουρονίδια. Ο κύριος μεταβολίτης είναι η 4-οξο-ισοτρετινοΐνη, οι συγκεντρώσεις της οποίας στο πλάσμα στη σταθεροποιημένη κατάσταση είναι 2,5 φορές υψηλότερες εκείνων της μητρικής ουσίας.

Η ισοτρετινοΐνη και η τρετινοΐνη (all-trans ρετινοϊκό οξύ) μεταβολίζονται με τρόπο αμφίδρομο (=μετατρέπονται η μία στην άλλη) και ο μεταβολισμός της τρετινοΐνης συνδέεται κατ'αυτόν τον τρόπο με εκείνον της ισοτρετινοΐνης. Έχει υπολογισθεί ότι 20-30% μία δόσης ισοτρετινοΐνης μεταβολίζεται μέσω ισομερίωσης.

Η εντεροηπατική κυκλοφορία μπορεί να έχει σημαντικό ρόλο στις φαρμακοκινητικές ιδιότητες της ισοτρετινοΐνης στον άνθρωπο. Σε *in vitro* μελέτες μεταβολισμού έχει καταδειχθεί η συμμετοχή αρκετών ενζύμων του CYP στο μεταβολισμό της ισοτρετινοΐνης προς 4-οξο-ισοτρετινοΐνη και τρετινοΐνη. Καμμία μεμονωμένη ισομορφή δεν δείχνει να διαδραματίζει πρωταρχικό ρόλο. Η ισοτρετινοΐνη και οι μεταβολίτες της δεν επηρεάζουν σημαντικά τη δραστηριότητα του CYP.

Αποβολή

Μετά την από στόματος χορήγηση ραδιοσημασμένης ισοτρετινοΐνης ανακτήθηκαν περίπου ίσα κλάσματα δόσης στα ούρα και τα κόπρανα. Μετά την από στόματος χορήγηση ισοτρετινοΐνης, η τελική ημιπερίοδος αποβολής του αμετάβλητου φαρμάκου σε ασθενείς με ακμή είχε διάμεση τιμή 19 ωρών. Η τελική ημιπερίοδος αποβολής της 4-οξο-ισοτρετινοΐνης είναι μεγαλύτερη, με διάμεση τιμή τις 29 ώρες.

Η ισοτρετινοΐνη είναι ένα φυσιολογικώς απαντώμενο ρετινοειδές και οι ενδογενείς συγκεντρώσεις ρετινοειδούς επιτυγχάνονται εντός περίπου δύο εβδομάδων μετά το τέλος της θεραπείας με ισοτρετινοΐνη.

Φαρμακοκινητικές ιδιότητες σε ειδικούς πληθυσμούς

Δεδομένου ότι η ισοτρετινοΐνη αντενδείκνυται σε ασθενείς με ηπατική βλάβη, οι πληροφορίες για τις φαρμακοκινητικές ιδιότητες της ισοτρετινοΐνης σε αυτόν τον πληθυσμό ασθενών είναι περιορισμένες. Η νεφρική ανεπάρκεια δεν περιορίζει σημαντικά την κάθαρση της ισοτρετινοΐνης ή της 4-οξο-ισοτρετινοΐνης από το πλάσμα.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Οξεία τοξικότητα

Η οξεία από στόματος τοξικότητα της ισοτρετινοΐνης προσδιορίστηκε σε διάφορα ζωικά είδη. Η LD50 είναι περίπου 2000 mg/kg στα κουνέλια, περίπου 3000 mg/kg στα ποντίκια και άνω των 4000 mg/kg στους αρουραίους.

Χρόνια τοξικότητα

Μία μακροχρόνια, άνω των 2 ετών, μελέτη σε αρουραίους (δόσεις ισοτρετινοΐνης 2, 8 και 32 mg/kg/ημέρα) παρείχε, στις ομάδες που λάμβαναν την υψηλότερη δόση, ενδείξεις μερικής απώλειας τριχών και αύξησης των επιπέδων των τριγλυκεριδίων στο πλάσμα. Έτσι το φάσμα των ανεπιθύμητων ενεργειών της ισοτρετινοΐνης στα τρωκτικά προσομοιάζει πολύ εκείνο της βιταμίνης Α, χωρίς όμως να περιλαμβάνει τις εκτεταμένες ασβεστοποιήσεις ιστών και οργάνων που παρατηρούνται με τη βιταμίνη Α στον αρουραίο. Οι αλλοιώσεις των ηπατικών κυττάρων που παρατηρούνται με τη βιταμίνη Α δεν παρατηρήθηκαν με την ισοτρετινοΐνη.

Όλες οι παρατηρούμενες ανεπιθύμητες δράσεις του συνδρόμου υπερβιταμίνωσης Α, ήταν αυτομάτως αναστρέψιμες μετά τη διακοπή της ισοτρετινοΐνης. Ακόμη και πειραματόζωα σε κακή γενική κατάσταση είχαν σε μεγάλο βαθμό ανακάμψει εντός 1–2 εβδομάδων.

Τερατογένεση

Όπως και άλλα παράγωγα της βιταμίνης Α, η ισοτρετινοΐνη έχει καταδειχθεί ότι είναι τερατογόνος και εμβρυοτοξική σε πειράματα με πειραματόζωα.

Λόγω της δυνατότητας τερατογένεσης της ισοτρετινοΐνης, υφίστανται θεραπευτικές επιπτώσεις όσον αφορά στη χορήγηση σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας (βλέπε λήμμα 4.3 “Αντενδείξεις”, λήμμα 4.4 “Ειδικές προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση” και λήμμα 4.6 “Κύηση και γαλουχία”).

Γονιμότητα

Η ισοτρετινοΐνη, σε θεραπευτικές δόσεις, δεν επηρεάζει τον αριθμό, την κινητικότητα και τη μορφολογία του σπέρματος και δεν θέτει σε κίνδυνο το σχηματισμό και την ανάπτυξη του εμβρύου όσον αφορά στους άνδρες που λαμβάνουν ισοτρετινοΐνη.

Μεταλλαξιόγonos δράση

Σε *in vitro* ή *in vivo* δοκιμασίες σε πειραματόζωα η ισοτρετινοΐνη δεν παρουσίασε μεταλλαξιόγono ή καρκινογόno δραστικότητα, αντίστοιχα.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

(Βλέπε Παράρτημα I – Να εφαρμοσθεί σε εθνικό επίπεδο)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

<3 χρόνια><26 μήνες>

(Να εφαρμοσθεί σε εθνικό επίπεδο)

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Μη φυλάσσετε πάνω από 25°C.

<Φυλάσσετε τα καψάκια στις κυψέλες και φυλάσσετε τις κυψέλες στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως και την υγρασία.>

(Βλέπε Παράρτημα I – Να εφαρμοσθεί σε εθνικό επίπεδο)

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

(Βλέπε Παράρτημα I – Να εφαρμοσθεί σε εθνικό επίπεδο)

Μπορεί να μη κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Οδηγίες χρήσης και χειρισμού <και απόρριψη>

Καμία ειδική υποχρέωση.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

(Βλέπε Παράρτημα I – Να εφαρμοσθεί σε εθνικό επίπεδο)

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ