

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι

**ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΟΝΟΜΑΣΙΩΝ, ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ, ΠΕΡΙΕΚΤΙΚΟΤΗΤΕΣ ΤΩΝ
ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ, ΟΔΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ, ΑΙΤΩΝ, ΚΑΤΟΧΟΣ ΑΔΕΙΑΣ
ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ, ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΚΑΙ ΜΕΓΕΘΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑΣ ΣΤΑ ΚΡΑΤΗ ΜΕΛΗ**

<u>Κράτος - Μέλος</u>	<u>Αιτών / Κάτοχος</u> <u>Άδειας</u> <u>Κυκλοφορίας</u>	<u>Κατοχυρωμένη</u> <u>ονομασία</u>	<u>Περιεκτικότ</u> <u>ητα</u>	<u>Φαρμακοτεχνική</u> <u>μορφή</u>	<u>Οδός χορήγησης</u>	<u>Συσκευασία</u>	<u>Μέγεθος</u> <u>συσκευασίας</u>
Αυστρία	Schering Health Care Ltd	Lurantal	10 mg	Μαλακές κάψουλες	Χρήση από το στόμα	Blister	20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 112, 120, 168 & 180
	The Brow, Burgess Hill, West Sussex, RH15 9NE, United Kingdom	Lurantal	20 mg	Μαλακές κάψουλες	Χρήση από το στόμα	Blister	20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 112, 120, 168 & 180
Βέλγιο	Schering Health Care Ltd	Lurantal	10 mg	Μαλακές κάψουλες	Χρήση από το στόμα	Blister	20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 112, 120, 168 & 180
	The Brow, Burgess Hill, West Sussex, RH15 9NE, United Kingdom	Lurantal	20 mg	Μαλακές κάψουλες	Χρήση από το στόμα	Blister	20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 112, 120, 168 & 180
Δανία	Schering Health Care Ltd	Scheritonin	10 mg	Μαλακές κάψουλες	Χρήση από το στόμα	Blister	20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 112, 120, 168 & 180
	The Brow, Burgess Hill, West Sussex, RH15 9NE, United Kingdom	Scheritonin	20 mg	Μαλακές κάψουλες	Χρήση από το στόμα	Blister	20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 112, 120, 168 & 180
Φινλανδία	Schering Health Care Ltd	Lurantal	10 mg	Μαλακές κάψουλες	Χρήση από το στόμα	Blister	20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 112, 120, 168 & 180
	The Brow, Burgess Hill, West Sussex, RH15 9NE, United Kingdom	Lurantal	20 mg	Μαλακές κάψουλες	Χρήση από το στόμα	Blister	20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 112, 120, 168 & 180

Γαλλία	Schering Health Care Ltd The Brow, Burgess Hill, West Sussex, RH15 9NE, United Kingdom	Scheritonin	10 mg	Μαλακές κάψουλες	Χρήση από το στόμα	Blister	20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 112, 120, 168 & 180
		Scheritonin	20 mg	Μαλακές κάψουλες	Χρήση από το στόμα	Blister	20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 112, 120, 168 & 180
Γερμανία	Schering Health Care Ltd The Brow, Burgess Hill, West Sussex, RH15 9NE, United Kingdom	Lurantal	10 mg	Μαλακές κάψουλες	Χρήση από το στόμα	Blister	20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 112, 120, 168 & 180
		Lurantal	20 mg	Μαλακές κάψουλες	Χρήση από το στόμα	Blister	20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 112, 120, 168 & 180
Ελλάδα	Schering Health Care Ltd The Brow, Burgess Hill, West Sussex, RH15 9NE, United Kingdom	Scheritonin	10 mg	Μαλακές κάψουλες	Χρήση από το στόμα	Blister	20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 112, 120, 168 & 180
		Scheritonin	20 mg	Μαλακές κάψουλες	Χρήση από το στόμα	Blister	20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 112, 120, 168 & 180
Ιρλανδία	Schering Health Care Ltd The Brow, Burgess Hill, West Sussex, RH15 9NE, United Kingdom	Scheritonin	5 mg	Μαλακές κάψουλες	Χρήση από το στόμα	Blister	20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 112, 120, 168 & 180
		Scheritonin	10 mg	Μαλακές κάψουλες	Χρήση από το στόμα	Blister	20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 112, 120, 168 & 180
		Scheritonin	20 mg	Μαλακές κάψουλες	Χρήση από το στόμα	Blister	20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 112, 120, 168 & 180
Ιταλία	Schering Health Care Ltd The Brow, Burgess Hill, West Sussex, RH15 9NE,	Rexidal	20 mg	Μαλακές κάψουλες	Χρήση από το στόμα	Blister	20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 112, 120, 168 & 180

Burgess Hill, West Sussex, RH15 9NE, United Kingdom	Isotretinoin	10 mg	Μαλακές κάψουλες	Χρήση από το στόμα	Blister	20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 112, 120, 168 & 180
	Isotretinoin	20 mg	Μαλακές κάψουλες	Χρήση από το στόμα	Blister	20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 112, 120, 168 & 180

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ II

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

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΑ ΠΟΡΙΣΜΑΤΑ

ΓΕΝΙΚΗ ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΗΣ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗΣ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗΣ ΤΩΝ Ισοτρετινοΐνης /Lurantal/ Trivane /Rexidal/Scheritonin (βλέπε παράρτημα Ι)

Η ισοτρετινοΐνη (13, Cis-ρετινοϊκό οξύ) είναι μία ρετινοειδής σύνθεση και παράγωγο της βιταμίνης Α. Η ισοτρετινοΐνη 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.

Για τις Isotretinoin / Lurantal / Rexidal / Scheritonin / Trivane έχει χορηγηθεί άδεια κυκλοφορίας στο ΗΒ, ως ουσιαστικά παραπλήσιες (προϊόντα με την κοινόχρηστη ονομασία) με το αρχικό προϊόν Roaccutane της εταιρείας Roche. Πριν από το τέλος της διαδικασίας αμοιβαίας αναγνώρισης σε όλα τα κράτη μέλη (εκτός της Σουηδίας), η Γαλλία υπέβαλε στον ΕΜΕΑ παραπεμπτικό θεωρώντας ότι το πρόγραμμα πρόληψης εγκυμοσύνης όπως προτείνεται στην ΠΧΠ της διαδικασίας αμοιβαίας αναγνώρισης δεν είναι αποδεκτό και ζήτησε την τροποποίηση διαφόρων τμημάτων της ΠΧΠ. Επιπλέον, η Γαλλία ήταν της γνώμης ότι η πενταετής υποβολή έκθεσης PSUR για την ισοτρετινοΐνη δεν είναι αποδεκτή.

Σύμφωνα με το αιτιολογικό του παραπεμπτικού και τις ερωτήσεις της CPMP, ο αιτών πρότεινε ένα πρόγραμμα πρόληψης εγκυμοσύνης και μια ενημερωμένη περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος.

- Θέματα που αφορούν την ποιότητα

Δεν διαπιστώθηκαν σημαντικά θέματα ποιότητας και τα φαρμακευτικά στοιχεία των ΠΧΠ ολοκληρώθηκαν, εκτός από τα τμήματα εκείνα που πρέπει να ενσωματωθούν σε εθνικό επίπεδο.

- Θέματα αποτελεσματικότητας

Υποβλήθηκε επιβεβαίωσης βιοϊσοδυναμίας με το αρχικό προϊόν, κατά τη διάρκεια της διαδικασίας.

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 επίσημες κλινικές δοκιμές αλλά σε δημοσιευμένες κλινικές εκτιμήσεις. Λαμβάνοντας υπόψη ότι οι ενδείξεις πρέπει να εκφράζουν τη σχέση ωφέλειας-κινδύνου της ισοτρετινοΐνης στον προβλεπόμενο 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 απόκριση 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 θα εξαρτηθεί από την εξατομικευμένη ημερήσια δόση. Μία θεραπεία διάρκειας 16-24 εβδομάδων είναι κατά κανόνα επαρκής για την υποχώρηση των συμπτωμάτων.

- Θέματα που αφορούν την ασφάλεια

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 αιτούντος για ένα 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 της εγκυμοσύνης βάσει του προγράμματος πρόληψης εγκυμοσύνης του ΚΑΚ. Αυτό αφορά επίσης τις 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 αντενδείκνυται 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 συμπληρωματικές 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 επειγόντως 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 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 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 έμβρυο μίας εγκύου λήπτριας αίματος.
- Ο ΚΑΚ πρέπει να δεσμεύεται ότι δεν θα διανέμει 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 για την ασφάλεια (PSUR) θα υποβάλλονται ανά εξάμηνο για τα πρώτα δύο έτη μετά την έκδοση της απόφασης της Ευρωπαϊκής Επιτροπής, ανά έτος για τα επόμενα τρία έτη και ανά πενταετία για τη συνέχεια. Οι ΚΑΚ πρέπει να υποβάλλουν στη CPMP, στο κράτος μέλος αναφοράς και στα ενδιαφερόμενα κράτη μέλη, περιοδική έκθεση ενημέρωσης για την ασφάλεια (PSUR) στην οποία θα περιλαμβάνεται αναφορά για το πρόγραμμα πρόληψης εγκυμοσύνης για την ισοτρετινοΐνη και ολοκληρωμένη αξιολόγηση της έκθεσης σε κίνδυνο και των αποτελεσμάτων της εγκυμοσύνης. Η αναφορά θα πρέπει να παρέχει πληροφορίες αναφορικά με τα μέτρα που λαμβάνονται για τη διασφάλιση και αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας του προγράμματος διαχείρισης κινδύνων. Όταν ο κύκλος υποβολής PSUR περάσει στην υποβολή εκθέσεων ανά πενταετία, οι ΚΑΚ πρέπει να συνεχίσουν να υποβάλουν ετήσιες εκθέσεις για το πρόγραμμα διαχείρισης κινδύνων.

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.

Αξιολόγηση ωφέλειας/κινδύνου

Βάσει των τεκμηριωτικών εγγράφων που υπέβαλε ο αιτών, 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 των Isotretinoin / Lurantal / Rexidal / Scheritonin / Trivane είναι θετική για τις συμφωνηθείσες ενδείξεις.

ΛΟΓΟΙ ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΗΣ ΤΗΣ (ΤΩΝ) ΠΕΡΙΛΗΨΗΣ (-ΕΩΝ) ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Εκτιμώντας ότι:

- σκοπός της παραπομπής ήταν να επέλθει συμφωνία επί της περίληψης των χαρακτηριστικών του προϊόντος λόγω της τερατογόνου δράσης,
- η περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος που προτάθηκε από τον αιτούντα, 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 τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας με τροποποιήσεις στην περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος. Η περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος παρατίθεται στο παράρτημα ΙΙΙ για τις ισοτρετινοΐνη /Lurantal/ Trivane /Rexidal/Scheritonin (βλέπε παράρτημα Ι).

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

<Isotretinoin><Scheritonin><Rexidal><Lurantal><Trivane> <5mg><10mg><20mg> καψάκια, μαλακά

(δείτε το Παράρτημα 1, που πρέπει να εφαρμοστεί σε εθνικό επίπεδο)

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

<Κάθε μαλακό καψάκιο περιέχει ισοτρετινοΐνη 5 mg.>

<Κάθε μαλακό καψάκιο περιέχει ισοτρετινοΐνη 10 mg.>

<Κάθε μαλακό καψάκιο περιέχει ισοτρετινοΐνη 20 mg.>

Για τα έκδοχα, δείτε την ενότητα 6.1

(δείτε το Παράρτημα 1, που πρέπει να εφαρμοστεί σε εθνικό επίπεδο)

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Καψάκιο, μαλακό.

<Κάθε καψάκιο έχει ένα δίχρωμο κόκκινο/καφέ και κρεμ περίβλημα με πυρήνα έντονου κίτρινου/πορτοκαλί χρώματος και στη μία πλευρά φέρει το λογότυπο "I5">

<Κάθε καψάκιο έχει ένα δίχρωμο κοκκινωπό/καφέ περίβλημα με πυρήνα έντονου κίτρινου/πορτοκαλί χρώματος και στη μία πλευρά φέρει το λογότυπο "I10">

<Κάθε καψάκιο έχει ένα δίχρωμο αδιαφανές κόκκινο/καφέ και κρεμ περίβλημα με πυρήνα έντονου κίτρινου/πορτοκαλί χρώματος και στη μία πλευρά φέρει το λογότυπο "I20">

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Σοβαρές μορφές ακμής (όπως οζώδης ή κυστική ακμή ή ακμή που υπάρχει κίνδυνος να προκαλέσει μόνιμες ουλές) ανθεκτικές σε επαρκείς κύκλους τυπικής θεραπείας με συστηματικώς χορηγούμενα αντιβακτηριακά και τοπική θεραπεία.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η ισοτρετινοΐνη πρέπει να συνταγογραφείται μόνον από ιατρούς (ή υπό την επίβλεψή τους), που διαθέτουν εμπειρία στη χρήση συστηματικώς χορηγούμενων ρετινοειδών για τη θεραπεία σοβαρής ακμής και κατανοούν πλήρως όλους τους κινδύνους της θεραπείας με ισοτρετινοΐνη και τις απαιτήσεις παρακολούθησης.

Τα καψάκια πρέπει να λαμβάνονται μαζί με τροφή μία ή δύο φορές ημερησίως.

Ενήλικοι, συμπεριλαμβανομένων των εφήβων και των ηλικιωμένων:

Η θεραπεία με ισοτρετινοΐνη πρέπει να ξεκινά με δόση 0,5 mg/kg ημερησίως. Η θεραπευτική ανταπόκριση στην ισοτρετινοΐνη και μερικές από τις ανεπιθύμητες ενέργειες είναι δοσοεξαρτώμενες και ποικίλλουν από ασθενή σε ασθενή. Αυτό απαιτεί εξατομικευμένη ρύθμιση της δοσολογίας κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Για τους περισσότερους ασθενείς, η δόση κυμαίνεται από 0,5-1,0 mg/kg ανά ημέρα.

Οι μακροπρόθεσμοι ρυθμοί ύφεσης και υποτροπής σχετίζονται περισσότερο με τη συνολική δόση που χορηγείται παρά με τη διάρκεια της θεραπείας ή την ημερήσια δόση. Έχει αποδειχθεί ότι δεν πρέπει να αναμένεται σημαντικό πρόσθετο όφελος πέρα από μια αθροιστική δόση θεραπείας της τάξης των 120-150 mg/kg. Η διάρκεια της θεραπείας θα εξαρτηθεί από την ατομική ημερήσια δόση. Διάρκεια θεραπείας 16-24 εβδομάδων είναι συνήθως αρκετή για την επίτευξη ύφεσης.

Στην πλειοψηφία των ασθενών, επιτυγχάνεται πλήρης καθαρισμός της ακμής με ένα μόνον κύκλο θεραπείας. Σε περίπτωση σαφούς υποτροπής, μπορεί να εξεταστεί η περίπτωση χορήγησης ενός ακόμη κύκλου θεραπείας με ισοτρετινοΐνη χρησιμοποιώντας την ίδια ημερήσια δόση και αθροιστική δόση θεραπείας. Επειδή μπορεί να παρατηρηθεί περαιτέρω βελτίωση της ακμής σε διάστημα έως 8 εβδομάδων μετά τη διακοπή της θεραπείας, δεν πρέπει να μελετάται η περίπτωση χορήγησης περαιτέρω κύκλου θεραπείας αν δεν περάσει τουλάχιστον αυτή η περίοδος.

Ασθενείς με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια

Σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια, η θεραπεία θα πρέπει να ξεκινήσει με χαμηλότερη δόση (π.χ. 10 mg/ημέρα). Στη συνέχεια, θα πρέπει να αυξηθεί η δόση έως 1 mg/kg/ημέρα ή μέχρι να λάβει ο ασθενής τη μέγιστη ανεκτή δόση (δείτε την ενότητα 4.4. "Ειδικές προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση").

Παιδιά

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

Ασθενείς με δυσανεξία

Σε ασθενείς που εμφανίζουν σοβαρή δυσανεξία στη συνιστώμενη δόση, η θεραπεία μπορεί να συνεχιστεί με μικρότερη δόση, με τις συνέπειες που θα μπορούσαν να υπάρξουν από μακρύτερη διάρκεια θεραπείας και με υψηλότερο κίνδυνο υποτροπής. Προκειμένου να επιτευχθεί η μέγιστη δυνατή αποτελεσματικότητα στους ασθενείς αυτούς, η δόση θα πρέπει να συνεχίζεται μέχρι την υψηλότερη ανεκτή.

4.3 Αντενδείξεις

Η ισοτρετινοΐνη αντενδείκνυται σε γυναίκες που είναι έγκυες ή θηλάζουν.
(δείτε την ενότητα 4.6 "Κύηση και γαλουχία").

Η ισοτρετινοΐνη αντενδείκνυται σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας εκτός και αν πληρούνται όλες οι συνθήκες που περιλαμβάνονται στο Πρόγραμμα πρόληψης κύησης (δείτε την ενότητα 4.4 "Ειδικές προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση").

Η ισοτρετινοΐνη αντενδείκνυται επίσης σε ασθενείς

- Με ηπατική ανεπάρκεια
- Με υπερβολικά υψηλές τιμές λιπιδίων του αίματος
- Με υπερβιταμίνωση Α
- Με υπερευαισθησία στην ισοτρετινοΐνη ή σε οποιοδήποτε από τα έκδοχα
- Που λαμβάνουν ταυτόχρονα αγωγή με τετρακυκλίνες (δείτε την ενότητα 4.5 "Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης")

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση

Πρόγραμμα πρόληψης κύησης

Το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι ΤΕΡΑΤΟΓΟΝΟ

Η ισοτρετινοΐνη αντενδείκνυται σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας, εκτός και αν πληρούνται όλες οι ακόλουθες συνθήκες:

- Η ασθενής έχει σοβαρή ακμή (όπως οζώδη ή κυστική ακμή ή ακμή που υπάρχει κίνδυνος να προκαλέσει μόνιμες ουλές) ανθεκτική σε επαρκείς κύκλους τυπικής θεραπείας με συστηματικώς χορηγούμενα αντιβακτηριακά και τοπική θεραπεία (δείτε την ενότητα 4.1 “Θεραπευτικές ενδείξεις”).
- Κατανοεί τον κίνδυνο τερατογένεσης.
- Κατανοεί την ανάγκη για αυστηρή παρακολούθηση, σε μηνιαία βάση.
- Κατανοεί και αποδέχεται την ανάγκη για αποτελεσματική αντισύλληψη, χωρίς διακοπή, 1 μήνα προ της έναρξης της θεραπείας, καθ' όλη τη διάρκειά της και 1 μήνα μετά το τέλος της θεραπείας. Θα πρέπει να χρησιμοποιηθούν ένας και κατά προτίμηση δύο συμπληρωματικοί τύποι αντισύλληψης, συμπεριλαμβανομένης μιας μεθόδου φραγμού.
- Ακόμη και αν έχει αμηνόρροια, θα πρέπει να ακολουθήσει όλες τις συμβουλές σχετικά με την αποτελεσματική αντισύλληψη.
- Θα πρέπει να είναι σε θέση να συμμορφωθεί με αποτελεσματικά αντισυλληπτικά μέτρα.
- Έχει ενημερωθεί και κατανοεί τις πιθανές συνέπειες εγκυμοσύνης και την ανάγκη άμεσης επίσκεψης σε γιατρό, αν υπάρχει κίνδυνος εγκυμοσύνης.
- Κατανοεί την ανάγκη και αποδέχεται τη διενέργεια τεστ κύησης που θα εκτελούνται υπό την επίβλεψη ιατρού και δέχεται να υποβληθεί σε αυτά πριν από τη θεραπεία, κατά τη διάρκειά της και 5 εβδομάδες μετά την ολοκλήρωσή της.
- Έχει δηλώσει ότι κατανοεί τις απαραίτητες προφυλάξεις που σχετίζονται με τη χρήση της ισοτρετινοΐνης.

Αυτές οι συνθήκες αφορούν και γυναίκες, οι οποίες δεν είναι σεξουαλικά ενεργές στη συγκεκριμένη εποχή, εκτός και αν ο ιατρός που εκτελεί τη συνταγογράφηση θεωρεί ότι υπάρχουν βάσιμοι λόγοι που υποδηλώνουν ότι δεν υπάρχει κίνδυνος εγκυμοσύνης.

Ο ιατρός που εκτελεί τη συνταγογράφηση θα πρέπει να διασφαλίζει τα εξής:

- Η ασθενής συμμορφώνεται με τις απαιτήσεις του Προγράμματος πρόληψης κύησης που αναφέρονται πιο πάνω, συμπεριλαμβανομένης της επιβεβαίωσης ότι το επίπεδο της κατανόησής της είναι επαρκές.
- Η ασθενής έχει αποδεχθεί τις ανωτέρω αναφερόμενες συνθήκες.
- Η ασθενής έχει χρησιμοποιήσει τουλάχιστον μία και κατά προτίμηση δύο μεθόδους αποτελεσματικής αντισύλληψης συμπεριλαμβανομένης μιας μεθόδου φραγμού επί τουλάχιστον 1 μήνα πριν την έναρξη της θεραπείας και συνεχίζει να χρησιμοποιεί αποτελεσματική αντισύλληψη καθ' όλη την περίοδο της θεραπείας και επί τουλάχιστον 1 μήνα μετά τη διακοπή της.
- Έχουν ληφθεί αρνητικά αποτελέσματα από τεστ κύησης πριν από τη θεραπεία, κατά τη διάρκειά της και 5 εβδομάδες μετά την ολοκλήρωσή της. Οι ημερομηνίες και τα αποτελέσματα των τεστ κύησης θα πρέπει να καταγράφονται.

Αντισύλληψη

Στις γυναίκες ασθενείς θα πρέπει να παρέχονται κατανοητές πληροφορίες σχετικά με την πρόληψη της εγκυμοσύνης και θα πρέπει να παραπέμπονται σε ειδικό για συμβουλές ως προς την αντισύλληψη, αν δε χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη.

Ως ελάχιστη απαίτηση, γυναίκες ασθενείς με πιθανό κίνδυνο εγκυμοσύνης πρέπει να χρησιμοποιούν τουλάχιστον μια αποτελεσματική μέθοδο αντισύλληψης. Κατά προτίμηση, η ασθενής θα πρέπει να

χρησιμοποιεί τουλάχιστον δύο συμπληρωματικούς τύπους αντισύλληψης συμπεριλαμβανομένης μιας μεθόδου φραγμού. Η αντισύλληψη θα πρέπει να συνεχίζεται επί τουλάχιστον 1 μήνα μετά τη διακοπή της θεραπείας με ισοτρετινοΐνη, ακόμη και σε ασθενείς με αμηνόρροια.

Τεστ κύησης

Σύμφωνα με τα κατά τόπους ισχύοντα, συνιστάται κατά τις 3 πρώτες ημέρες του εμμηνορροϊκού κύκλου διεξαγωγή τεστ κύησης υπό ιατρική επίβλεψη, ελάχιστης ευαισθησίας 25 mIU/ml, ως εξής.

Πριν την έναρξη της θεραπείας:

Για να αποκλειστεί η πιθανότητα κύησης πριν την έναρξη της αντισύλληψης, συνιστάται να εκτελείται ένα αρχικό τετ κύησης υπό ιατρική επίβλεψη και να καταγράφονται η ημερομηνία και το αποτέλεσμα του. Σε ασθενείς που δεν έχουν κανονικό κύκλο, ο χρόνος εκτέλεσης αυτού του τεστ κύησης θα πρέπει να αντανakλά τη σεξουαλική δραστηριότητα της ασθενούς και θα πρέπει να γίνεται περίπου 3 εβδομάδες μετά την τελευταία σεξουαλική επαφή της ασθενούς χωρίς αντισυλληπτικές προφυλάξεις. Ο ιατρός που κάνει τη συνταγογράφηση θα πρέπει να προσφέρει στην ασθενή όλες τις απαραίτητες πληροφορίες σχετικά με την αντισύλληψη.

Ένα τεστ κύησης υπό ιατρική επίβλεψη θα πρέπει επίσης να εκτελεσθεί κατά τη διάρκεια της επίσκεψης στον ιατρό κατά την οποία γίνεται η συνταγογράφηση της ισοτρετινοΐνης ή κατά τη διάρκεια των 3 ημερών πριν από την επίσκεψη στον ιατρό που θα κάνει τη συνταγογράφηση και θα πρέπει να αναβληθεί μέχρι η ασθενής να έχει χρησιμοποιήσει αποτελεσματική αντισύλληψη επί τουλάχιστον 1 μήνα. Αυτό το τεστ θα πρέπει να διασφαλίζει ότι η ασθενής δεν είναι έγκυος όταν αρχίζει θεραπεία με ισοτρετινοΐνη.

Επισκέψεις παρακολούθησης

Οι επισκέψεις παρακολούθησης πρέπει να κανονίζονται σε χρονικά διαστήματα 28 ημερών. Η ανάγκη επανάληψης κάθε μήνα των τεστ κύησης υπό ιατρική επίβλεψη θα πρέπει να καθορίζεται σύμφωνα με τα κατά τόπους ισχύοντα, λαμβάνοντας υπόψη τη σεξουαλική δραστηριότητα της ασθενούς και το πρόσφατο ιστορικό της εμμήνου ρύσεως (ανωμαλίες στην έμμηνο ρύση, έλλειψη περιόδων ή αμηνόρροια). Όπου ενδείκνυται, θα πρέπει να εκτελούνται τεστ κύησης για λόγους παρακολούθησης κατά την ημέρα της επίσκεψης συνταγογράφησης ή στο διάστημα των 3 ημερών πριν από αυτήν.

Τέλος της θεραπείας

Πέντε εβδομάδες μετά τη διακοπή της θεραπείας, οι γυναίκες θα πρέπει να κάνουν ένα τελικό τεστ κύησης για να αποκλείεται η περίπτωση εγκυμοσύνης.

Περιορισμοί συνταγογράφησης και χορήγησης

Οι συνταγές ισοτρετινοΐνης για γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας πρέπει να περιορίζονται σε 30 ημέρες θεραπείας και η συνέχιση της θεραπείας απαιτεί νέα συνταγή. Ιδανικά, το τεστ κύησης, η έκδοση συνταγής και η χορήγηση της ισοτρετινοΐνης πρέπει να γίνονται την ίδια ημέρα. Η διάθεση της ισοτρετινοΐνης πρέπει να ολοκληρώνεται εντός 7 ημερών από την ημερομηνία της συνταγής.

Άρρενες ασθενείς

Δεν υπάρχουν στοιχεία που να υποδηλώνουν ότι η γονιμότητα ή οι απόγονοι αρρένων ασθενών θα επηρεαστούν, αν αυτοί πάρουν ισοτρετινοΐνη. Ωστόσο, πρέπει να υπενθυμίζεται στους άρρενες ασθενείς ότι δεν πρέπει να μοιράζονται τα φάρμακά τους με κανένα, ιδιαίτερα γυναίκες.

Πρόσθετες προφυλάξεις

Θα πρέπει να παρέχονται οδηγίες στους ασθενείς ώστε να μη δίνουν ποτέ αυτό το φαρμακευτικό προϊόν σε άλλα άτομα και να επιστρέφουν τυχόν αχρησιμοποίητα καψάκια στο φαρμακοποιό τους κατά το τέλος της θεραπείας.

Οι ασθενείς δεν πρέπει να δίνουν αίμα κατά τη διάρκεια της θεραπείας ή για 1 μήνα μετά τη διακοπή της ισοτρετινοΐνης, λόγω του πιθανού κινδύνου για το έμβρυο μιας εγκύου που θα μπορούσε να είναι ο δέκτης μετάγγισης.

Εκπαιδευτικό υλικό

Προκειμένου να βοηθηθούν οι γιατροί που συνταγογραφούν, οι φαρμακοποιοί και οι ασθενείς ώστε να αποφύγουν την έκθεση εμβρύων στην ισοτρετινοΐνη, ο κάτοχος της αδείας κυκλοφορίας θα προσφέρει εκπαιδευτικό υλικό για να ενισχύσει τις προειδοποιήσεις σχετικά με τις τερατογόνους ιδιότητες της ισοτρετινοΐνης, να παράσχει συμβουλές σχετικά με την αντισύλληψη πριν την έναρξη της θεραπείας και να προσφέρει καθοδήγηση σχετικά με τα τεστ κύησης.

Όλοι οι ασθενείς, άνδρες και γυναίκες, θα πρέπει να ενημερώνονται πλήρως από το γιατρό σχετικά με τον κίνδυνο τερατογένεσης και τα αυστηρά αντισυλληπτικά μέτρα.

Ψυχιατρικές διαταραχές

Κατάθλιψη, ψυχωσικά συμπτώματα και, σπανίως, απόπειρες αυτοκτονίας και αυτοκτονία έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με ισοτρετινοΐνη (δείτε την ενότητα 4.8 “Ανεπιθύμητες ενέργειες”). Πρέπει να ληφθεί ιδιαίτερη φροντίδα για ασθενείς με ιστορικό κατάθλιψης και όλοι οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία κατάθλιψης και να παραπέμπονται σε ιατρό για την κατάλληλη θεραπεία, αν αυτό είναι απαραίτητο. Ωστόσο, η διακοπή της ισοτρετινοΐνης ενδέχεται να μην είναι αρκετή για την ανακούφιση των συμπτωμάτων και επομένως μπορεί να είναι απαραίτητη περαιτέρω ψυχιατρική ή ψυχολογική αξιολόγηση.

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού

Μερικές φορές παρατηρείται οξεία επιδείνωση της ακμής κατά τη διάρκεια της αρχικής περιόδου, η οποία όμως υποχωρεί με τη συνέχιση της θεραπείας, (συνήθως εντός 7 - 10 ημερών), και συνήθως δεν απαιτείται ρύθμιση της δόσης.

Θα πρέπει να αποφεύγεται η έκθεση σε έντονη ηλιακή ακτινοβολία ή σε ακτίνες υπεριώδους ακτινοβολίας. Όπου είναι απαραίτητο, θα πρέπει να χρησιμοποιείται αντηλιακό προϊόν με υψηλό δείκτη προστασίας, τουλάχιστον SPF 15.

Επιθετική, χημική απόξεση του δέρματος και δερματική θεραπεία με λέιζερ θα πρέπει να αποφεύγονται σε ασθενείς που λαμβάνουν ισοτρετινοΐνη για μια περίοδο 5-6 μηνών μετά το τέλος της θεραπείας λόγω του κινδύνου δημιουργίας υπερτροφικών ουλών σε άτυπες περιοχές και πιο σπάνια μεταφλεγμονώδη υπέρχρωση ή υπόχρωση στις περιοχές που υποβλήθηκαν σε θεραπεία. Η αποτρίχωση με κερί θα πρέπει να αποφεύγεται σε ασθενείς που λαμβάνουν ισοτρετινοΐνη για περίοδο 6 μηνών τουλάχιστον μετά τη θεραπεία λόγω του κινδύνου απογύμνωσης της επιδερμίδας.

Ταυτόχρονη χορήγηση ισοτρετινοΐνης με τοπικούς κερατολυτικούς παράγοντες ή παράγοντες απολέπισης κατά της ακμής θα πρέπει να αποφεύγεται διότι ενδέχεται να αυξηθεί ο τοπικός ερεθισμός.

Θα πρέπει να δίνονται οδηγίες στους ασθενείς ώστε να χρησιμοποιούν δερματική ενυδατική αλοιφή ή κρέμα και κάποιο βάλσαμο για τα χείλη από την αρχή της θεραπείας διότι η ισοτρετινοΐνη είναι πιθανόν να προκαλέσει ξηρότητα του δέρματος και των χειλέων.

Οφθαλμολογικές διαταραχές

Ξηροφθαλμίες, θολερότητας του κερατοειδούς, μειωμένη νυκτερινή όραση και κερατίτιδα συνήθως αποκαθίστανται μετά τη διακοπή της θεραπείας. Η ξηροφθαλμία μπορεί να βοηθηθεί με τη χρήση λιπαντικής οφθαλμολογικής αλοιφής ή με τη χρήση θεραπείας υποκατάστασης δακρύων. Ενδέχεται να εμφανιστεί δυσανεξία στους φακούς επαφής, η οποία μπορεί να κάνει απαραίτητη τη χρήση γυαλιών από τον ασθενή κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

Έχει επίσης αναφερθεί μειωμένη νυκτερινή όραση και η έναρξη της κατάστασης αυτής σε μερικούς ασθενείς ήταν αιφνίδια (δείτε την ενότητα 4.7 “Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών”). Ασθενείς που εμφανίζουν οπτικές δυσκολίες πρέπει να παραπέμπονται σε οφθαλμίατρο για αξιολόγηση. Ενδέχεται να είναι απαραίτητη η διακοπή της ισοτρετινοΐνης.

Μυοσκελετικές διαταραχές και διαταραχές συνδετικού ιστού

Μυαλγία, αρθραλγία και αυξημένες τιμές της φωσφοκινάσης κρεατίνης στον ορό (CPK), έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν ισοτρετινοΐνη, ιδιαίτερα σε εκείνους με έντονη σωματική δραστηριότητα (δείτε την ενότητα 4.8 “Ανεπιθύμητες ενέργειες”).

Οστικές αλλοιώσεις, που περιλαμβάνουν πρόωρη σύγκλειση της επίφυσης, υπερόστωση και αποτιτάνωση τενόντων και συνδέσμων εμφανίστηκαν μετά από αρκετά χρόνια χορήγησης σε πολύ υψηλές δόσεις για τη θεραπεία διαταραχών κερατινοποίησης. Τα επίπεδα των δόσεων, η διάρκεια της θεραπείας και η συνολική αθροιστική δόση στους ασθενείς αυτούς γενικά ξεπερνούσαν κατά πολύ εκείνα που συνιστώνται για τη θεραπεία της ακμής.

Καλοήθης ενδοκρανιακή υπέρταση

Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις καλοήθους ενδοκρανιακής υπέρτασης, μερικές εκ των οποίων περιελάμβαναν ταυτόχρονη χρήση τετρακυκλινών (δείτε την ενότητα 4.3. "Αντενδείξεις" και την ενότητα 4.5 "Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης"). Στα σημεία και τα συμπτώματα της καλοήθους ενδοκρανιακής υπέρτασης περιλαμβάνονται η κεφαλαλγία, η ναυτία και ο έμετος, διαταραχές της όρασης και οίδημα της οπτικής θηλής. Ασθενείς που αναπτύσσουν καλοήθη ενδοκρανιακή υπέρταση θα πρέπει να διακόψουν αμέσως την ισοτρετινοΐνη.

Διαταραχές ήπατος και χοληφόρων

Τα ηπατικά ένζυμα θα πρέπει να ελέγχονται πριν από τη θεραπεία, 1 μήνα μετά την έναρξη της θεραπείας και στη συνέχεια κατά χρονικά διαστήματα των 3 μηνών, εκτός και αν, από κλινική άποψη, ενδείκνυται πιο συχνή παρακολούθηση. Έχουν αναφερθεί παροδικές και αναστρέψιμες αυξήσεις στις ηπατικές τρανσαμινάσες. Σε πολλές περιπτώσεις, οι αλλαγές αυτές ήταν εντός του πεδίου φυσιολογικών τιμών και οι τιμές επέστρεψαν στα αρχικά επίπεδα κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Ωστόσο, στην περίπτωση επίμονης κλινικά σχετικής αύξησης των επιπέδων των τρανσαμινασών, θα πρέπει να μελετηθεί η πιθανότητα μείωσης της δόσης ή διακοπής της θεραπείας.

Νεφρική ανεπάρκεια

Η νεφρική ανεπάρκεια και η νεφρική βλάβη δεν επηρεάζουν τις φαρμακοκινητικές ιδιότητες της ισοτρετινοΐνης. Επομένως, μπορεί να δοθεί ισοτρετινοΐνη σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια. Ωστόσο, συνιστάται οι ασθενείς να ξεκινήσουν με χαμηλή δόση και να γίνει τιτλοποίηση μέχρι τη μέγιστη ανεκτή δόση (δείτε την ενότητα 4.2 "Δοσολογία και μέθοδος χορήγησης").

Μεταβολισμός λιπιδίων

Τα λιπίδια του ορού (τιμές νηστείας) πρέπει να ελέγχονται πριν από τη θεραπεία, 1 μήνα μετά την έναρξη της θεραπείας και στη συνέχεια σε χρονικά διαστήματα των 3 μηνών, εκτός και αν, από κλινική άποψη, ενδείκνυται πιο συχνή παρακολούθηση. Αυξημένες τιμές των λιπιδίων του ορού συνήθως επιστρέφουν σε φυσιολογικά επίπεδα μετά από μείωση της δόσης ή διακοπή της θεραπείας και ενδέχεται επίσης να υπάρξει θετική ανταπόκριση σε διαιτητικά μέτρα που θα ληφθούν.

Η ισοτρετινοΐνη έχει συσχετιστεί με μια αύξηση στα επίπεδα των τριγλυκεριδίων του πλάσματος. Η ισοτρετινοΐνη πρέπει να διακόπτεται αν δεν μπορεί να τεθεί υπό έλεγχο η υπερτριγλυκεριδαιμία φθάνοντας σε ένα αποδεκτό επίπεδο ή αν εμφανιστούν συμπτώματα παγκρεατίτιδας (δείτε την ενότητα 4.8 "Ανεπιθύμητες ενέργειες"). Επίπεδα που υπερβαίνουν τα 800 mg/dl ή τα 9 mmol/l συσχετίζονται μερικές φορές με οξεία παγκρεατίτιδα, η οποία μπορεί να αποβεί μοιραία.

Γαστρεντερικές διαταραχές

Η ισοτρετινοΐνη έχει συσχετιστεί με φλεγμονώδη νόσο του εντέρου (συμπεριλαμβανομένης της τμηματικής ελκίτιδας) σε ασθενείς χωρίς προηγούμενο ιστορικό εντερικών διαταραχών. Ασθενείς που αναπτύσσουν σοβαρή (αιμορραγική) διάρροια πρέπει να διακόψουν αμέσως την ισοτρετινοΐνη.

Αλλεργικές αντιδράσεις

Σπάνια έχουν αναφερθεί αναφυλακτικές αντιδράσεις, σε μερικές περιπτώσεις μετά από προηγούμενη τοπική έκθεση σε ρετινοειδή. Αλλεργικές δερματικές αντιδράσεις δεν αναφέρονται συχνά. Έχουν αναφερθεί σοβαρές περιπτώσεις αλλεργικής αγγειίτιδας, συχνά με πορφύρα (μώλωπες και κόκκινες κηλίδες) των άκρων και εξοδερματική εμπλοκή. Οι σοβαρές αλλεργικές αντιδράσεις απαιτούν διακοπή της θεραπείας και προσεκτική παρακολούθηση.

Ασθενείς υψηλού κινδύνου

Σε ασθενείς με διαβήτη, παχυσαρκία, αλκοολισμό ή διαταραχή στο μεταβολισμό των λιπιδίων, που υποβάλλονται σε θεραπεία με ισοτρετινοΐνη, ενδέχεται να είναι απαραίτητοι πιο συχνοί έλεγχοι των τιμών των λιπιδίων στον ορό ή/και της γλυκόζης του αίματος. Έχουν αναφερθεί αυξημένα επίπεδα

γλυκόζης του αίματος μετά από νηστεία και έχουν διαγνωσθεί νέες περιπτώσεις διαβήτη κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ισοτρετινοΐνη.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Οι ασθενείς δεν πρέπει να λαμβάνουν βιταμίνη Α ως ταυτόχρονη φαρμακευτική αγωγή λόγω του κινδύνου ανάπτυξης υπερβιταμίνωσης Α.

Περιπτώσεις καλοήθους ενδοκρανιακής υπέρτασης (pseudotumor cerebri - εγκεφαλικό οίδημα και αυξημένη ενδοκρανιακή πίεση) έχουν αναφερθεί με ταυτόχρονη χρήση ισοτρετινοΐνης και τετρακυκλινών. Επομένως, θα πρέπει να αποφεύγεται η ταυτόχρονη αγωγή με τετρακυκλίνες (δείτε την ενότητα 4.3 "Αντενδείξεις" και την ενότητα 4.4 "Ειδικές προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση".

4.6 Κύηση και γαλουχία

Η κύηση αποτελεί απόλυτη αντένδειξη στη θεραπεία με ισοτρετινοΐνη (δείτε την ενότητα 4.3 "Αντενδείξεις"). Αν προκύψει εγκυμοσύνη, παρά τις προφυλάξεις αυτές, κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ισοτρετινοΐνη ή μέσα στον επόμενο μήνα, υπάρχει μεγάλος κίνδυνος πολύ σοβαρής δυσπλασίας του εμβρύου.

Στις δυσπλασίες του εμβρύου που σχετίζονται με έκθεση στην ισοτρετινοΐνη περιλαμβάνονται ανωμαλίες του κεντρικού νευρικού συστήματος (υδροκέφαλος, δυσπλασία/ανωμαλίες της παρεγκεφαλίδας, μικροκεφαλία), δυσμορφία του προσώπου, υπερωϊοσχιστία, ανωμαλίες του έξω ωτός (απουσία έξω ωτός, μικροί εξωτερικοί ακουστικοί πόροι ή έλλειψη αυτών), οφθαλμολογικές ανωμαλίες (μικροφθαλμία), καρδιαγγειακές ανωμαλίες (κωνοστελεχικές δυσπλασίες όπως η τετραλογία του Fallot, μετάθεση των μεγάλων αγγείων, διαφραγματικά ελλείμματα), ανωμαλία του θύμου αδένος και ανωμαλίες του παραθυρεοειδούς αδένος. Υπάρχει επίσης αυξημένη επίπτωση αυτόματης έκτρωσης.

Αν προκύψει κύηση σε γυναίκα, που υποβάλλεται σε θεραπεία με ισοτρετινοΐνη, η θεραπεία πρέπει να σταματήσει και να γίνει παραπομπή της ασθενούς, για αξιολόγηση και συστάσεις, σε ιατρό εξειδικευμένο ή έμπειρο σε θέματα τερατολογίας.

Γαλουχία:

Η ισοτρετινοΐνη είναι εξαιρετικά λιπόφιλη, επομένως είναι πολύ πιθανόν να περάσει στο ανθρώπινο γάλα. Λόγω της πιθανότητας ανεπιθύμητων ενεργειών στη μητέρα και στο βρέφος, η χρήση ισοτρετινοΐνης αντενδείκνυται σε μητέρες που θηλάζουν.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Υπήρξαν μερικές περιπτώσεις μειωμένης νυκτερινής όρασης κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ισοτρετινοΐνη και, σε σπάνιες περιπτώσεις, η κατάσταση επέμενε και μετά τη θεραπεία (δείτε την ενότητα 4.4 "Ειδικές προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση" και την ενότητα 4.8 "Ανεπιθύμητες ενέργειες"). Επειδή η έναρξη σε μερικούς ασθενείς ήταν αιφνίδια, θα πρέπει να ενημερώνονται οι ασθενείς γι' αυτό το πιθανό πρόβλημα και να προειδοποιούνται ώστε να είναι προσεκτικοί όταν οδηγούν ή χειρίζονται μηχανές.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Τα ακόλουθα συμπτώματα είναι οι πλέον συνήθεις αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες με την ισοτρετινοΐνη: ξηρότητα των βλεννογόνων π.χ. των χειλέων (χειλίτιδα), των ρινικών βλεννογόνων, (επίσταξη), και των οφθαλμών, (επιπεφυκίτιδα), ξηροδερμία. Μερικές από τις παρενέργειες που σχετίζονται με τη χρήση της ισοτρετινοΐνης είναι δόσοεξαρτώμενες. Οι παρενέργειες είναι γενικά αναστρέψιμες μετά από μεταβολή της δόσης ή διακοπή της θεραπείας, ωστόσο μερικές ενδέχεται να επιμένουν και μετά τη διακοπή της θεραπείας.

<i>Λοιμώξεις:</i>	
Πολύ σπάνιες ($\leq 1/10\ 000$)	Θετική κατά gram βακτηριακή λοίμωξη βλεννογόνων-δέρματος
<i>Διαταραχές του αίματος και του λεμφικού συστήματος:</i>	
Πολύ συνήθεις ($\geq 1/10$)	Αναιμία, αυξημένη ταχύτητα καθίζσεως των ερυθρών αιμοσφαιρίων,
Συνήθεις ($\geq 1/100, < 1/10$)	Θρομβοκυτταροπενία, θρομβοκυττάρωση
Πολύ σπάνιες ($\leq 1/10\ 000$)	Ουδετεροπενία Λεμφαδενοπάθεια
<i>Διαταραχές ανοσοποιητικού συστήματος:</i>	
Σπάνιες ($\geq 1/10\ 000, < 1/1000$)	Αλλεργική δερματική αντίδραση, αναφυλακτικές αντιδράσεις, υπερευαισθησία
<i>Διαταραχές μεταβολισμού και θρέψης:</i>	
Πολύ σπάνιες ($\leq 1/10\ 000$)	Σακχαρώδης διαβήτης, υπερουριχαιμία
<i>Ψυχιατρικές διαταραχές:</i>	
Σπάνιες ($\geq 1/10\ 000, < 1/1000$)	Κατάθλιψη
Πολύ σπάνιες ($\leq 1/10\ 000$)	Μη φυσιολογική συμπεριφορά, ψυχωσική διαταραχή, απόπειρα αυτοκτονίας, αυτοκτονία
<i>Διαταραχές νευρικού συστήματος:</i>	
Συνήθεις ($\geq 1/100, < 1/10$)	Κεφαλαλγία
Πολύ σπάνιες ($\leq 1/10\ 000$)	Καλοήθης ενδοκρανιακή υπέρταση, σπασμοί, υπνηλία
<i>Οφθαλμολογικές διαταραχές:</i>	
Πολύ συνήθεις ($\geq 1/10$)	Βλεφαρίτιδα, επιπεφυκίτιδα, ξηροφθαλμία, ερεθισμός των οφθαλμών
Πολύ σπάνιες ($\leq 1/10\ 000$)	Θολή όραση, καταρράκτης, αχρωματοψία (ελλείψεις στη χρωματική όραση), δυσανεξία φακών επαφής, θολερότητα του κερατοειδούς, μειωμένη νυκτερινή όραση, κερατίτιδα, οίδημα της οπτικής θηλής (ως σημείο καλοήθους ενδοκρανιακής υπέρτασης), φωτοφοβία
<i>Διαταραχές ότων και λαβυρίνθου:</i>	
Πολύ σπάνιες ($\leq 1/10\ 000$)	Μειωμένη ακοή
<i>Αγγειακές διαταραχές:</i>	
Πολύ σπάνιες ($\leq 1/10\ 000$)	Αγγειίτιδα (για παράδειγμα κοκκιωμάτωση του Wegener, αλλεργική αγγειίτιδα)
<i>Αναπνευστικές, θωρακικές και μεσοθωρακικές διαταραχές:</i>	
Συνήθεις ($\geq 1/100, < 1/10$)	Επίσταξη, ρινική ξηρότητα, ρινοφαρυγγίτιδα
Πολύ σπάνιες ($\leq 1/10\ 000$)	Βρογχόσπασμος (ιδιαίτερα σε ασθενείς με άσθμα), βράγχος φωνής,
<i>Γαστρεντερικές διαταραχές:</i>	
Πολύ σπάνιες ($\leq 1/10\ 000$)	Κολίτιδα, ειλεΐτιδα, ξηρότητα λαιμού, γαστρεντερική αιμορραγία, αιμορραγική διάρροια και φλεγμονώδης νόσος του εντέρου, ναυτία, παγκρεατίτιδα (δείτε την ενότητα 4.4 “Ειδικές προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση”),
<i>Ηπατοχολικές διαταραχές</i>	
Πολύ συνήθεις ($\geq 1/10$)	Αυξημένες τρανσαμινάσες (δείτε την ενότητα 4.4. “Ειδικές προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση”)
Πολύ σπάνιες ($\leq 1/10\ 000$)	Ηπατίτιδα
<i>Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού:</i>	
Πολύ συνήθεις ($\geq 1/10$)	Χειλίτιδα, δερματίτιδα, ξηροδερμία, εντοπισμένη απολέπιση, κνησμός, ερυθρηματώδες εξάνθημα, εύθραυστο δέρμα και κίνδυνος τραυματισμού λόγω τριβής

Σπάνιες ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$) Πολύ σπάνιες ($\leq 1/10\ 000$)	Αλωπεκία Κεραυνοβόλος ακμή, επιδείνωση ακμής (διάχυτη ακμή), ερύθημα (προσώπου), εξάνθημα, διαταραχές τριχοφυΐας, υπερτρίχωση, δυστροφία ονύχων, παρωνυχία, αντίδραση φωτοευαισθησίας, πυογόνο κοκκίωμα, υπέρχρωση δέρματος, αυξημένη εφίδρωση
<i>Μυοσκελετικές διαταραχές και διαταραχές συνδετικού ιστού</i> Πολύ συνήθεις ($\geq 1/10$) Πολύ σπάνιες ($\leq 1/10\ 000$)	Αρθραλγία, μυαλγία, πόνος στην πλάτη (ιδιαίτερα σε ενήλικες ασθενείς) Αρθρίτιδα, ασβέστωση (αποτιτάνωση συνδέσμων και τενόντων), πρόωρη σύγκλειση επιφύσεων, εξόστωση, (υπερόστωση), μείωση οστικής πυκνότητας, τενοντίτιδα
<i>Νεφρικές διαταραχές και διαταραχές του ουροποιητικού</i> Πολύ σπάνιες ($\leq 1/10\ 000$)	Σπειραματονεφρίτιδα
<i>Γενικές διαταραχές και καταστάσεις στο σημείο χορήγησης:</i> Πολύ σπάνιες ($\leq 1/10\ 000$)	Κοκκιώδης ιστός (αυξημένος σχηματισμός), κακουχία
<i>Εξετάσεις:</i> Πολύ συνήθεις ($\geq 1/10$) Συνήθεις ($\geq 1/100$, $< 1/10$) Πολύ σπάνιες ($\leq 1/10\ 000$)	Αυξημένα τριγλυκερίδια αίματος, μειωμένη λιποπρωτεΐνη υψηλής πυκνότητας Αυξημένη χοληστερόλη αίματος, αυξημένη γλυκόζη αίματος, αιματοουρία, πρωτεϊνουρία Αυξημένη φωσφοκινάση κρεατίνης αίματος

Η επίπτωση των ανεπιθύμητων ενεργειών υπολογίστηκε από ομαδοποιημένα δεδομένα κλινικών δοκιμών που περιελάμβαναν 824 ασθενείς και από δεδομένα μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου.

4.9 Υπερδοσολογία

Η ισοτρετινοΐνη είναι παράγωγο της βιταμίνης Α. Παρότι η οξεία τοξικότητα της ισοτρετινοΐνης είναι χαμηλή, θα μπορούσαν να εμφανιστούν σημεία υπερβιταμίνωσης Α σε περιπτώσεις ακούσιας υπερδοσολογίας. Στις εκδηλώσεις οξείας τοξικότητας από βιταμίνη Α περιλαμβάνονται σοβαρή κεφαλαλγία, ναυτία ή έμετος, υπνηλία, ευερεθιστότητα και κνησμός. Τα σημεία και τα συμπτώματα ακούσιας ή εκούσιας υπερδοσολογίας με την ισοτρετινοΐνη κατά πάσα πιθανότητα είναι παρόμοια. Τα συμπτώματα αυτά είναι αναμενόμενο να είναι αναστρέψιμα και να υποχωρήσουν χωρίς την ανάγκη θεραπείας.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Παρασκευάσματα 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 διευκρινιστεί ακόμη με λεπτομέρειες, αλλά έχει αποδειχτεί ότι η βελτίωση που παρατηρείται στην κλινική εικόνα σοβαρής ακμής συσχετίζεται με καταστολή της δραστηριότητας των σμηγματογόνων αδένων και με μια ιστολογικά αποδεδειγμένη μείωση στο μέγεθος των σμηγματογόνων αδένων. Επιπλέον, έχει αποδειχθεί μια δερματική αντιφλεγμονώδης δράση της ισοτρετινοΐνης.

Αποτελεσματικότητα

Υπερκερατινοποίηση του επιθηλίου της τριχοσημηματογόνου μονάδας οδηγεί σε απόρριψη των κερατοκυττάρων στον πόρο και απόφραξη από την κερατίνη και το υπερβάλλον σμήγμα. Στη συνέχεια λαμβάνει χώρα σχηματισμός φαγεσώρων και, τελικά, φλεγμονώδεις βλάβες. Η ισοτρετινοΐνη αναστέλλει τον πολλαπλασιασμό των σημηματοκυττάρων και φαίνεται να δρα στην ακμή ρυθμίζοντας εκ νέου το κανονικό ρυθμό διαφοροποίησης. Το σμήγμα είναι ένα κύριο υπόστρωμα για την ανάπτυξη της του προπιονιβακτηριδίου της ακμής (*Propionibacterium acnes*) κι έτσι η μειωμένη παραγωγή σμήγματος αναστέλλει το βακτηριακό αποικισμό του πόρου.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Η απορρόφηση της ισοτρετινοΐνης από τη γαστρεντερική οδό ποικίλλει και είναι γραμμική ως προς τη δόση στο θεραπευτικό πεδίο τιμών. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα της ισοτρετινοΐνης δεν έχει προσδιοριστεί, εφόσον η ένωση δεν είναι διαθέσιμη υπό μορφή ενδοφλεβίου παρασκευάσματος για χρήση σε ανθρώπους, αλλά παρέκταση δεδομένων από μελέτες με σκύλους θα υποδήλωνε σχετικά χαμηλή και μεταβλητή συστηματική βιοδιαθεσιμότητα. Όταν η ισοτρετινοΐνη λαμβάνεται με την τροφή, η βιοδιαθεσιμότητα διπλασιάζεται σε σύγκριση με τη λήψη της υπό συνθήκες νηστείας.

Κατανομή

Η ισοτρετινοΐνη δεσμεύεται σε μεγάλο βαθμό σε πρωτεΐνες του πλάσματος, κυρίως τη λευκωματίνη (99,9%). Ο όγκος της κατανομής της ισοτρετινοΐνης στον άνθρωπο δεν έχει προσδιοριστεί εφόσον η ισοτρετινοΐνη δεν είναι διαθέσιμη ως ενδοφλέβιο παρασκεύασμα για χρήση στον άνθρωπο. Για τους ανθρώπους, υπάρχουν διαθέσιμες ελάχιστες πληροφορίες σχετικά με την κατανομή της ισοτρετινοΐνης στους ιστούς. Οι συγκεντρώσεις της ισοτρετινοΐνης στην επιδερμίδα αντιστοιχούν μόνο στο μισό των συγκεντρώσεων στον ορό. Οι συγκεντρώσεις της ισοτρετινοΐνης στο πλάσμα αντιστοιχούν περίπου στο 1,7 των συγκεντρώσεων στο ολικό αίμα λόγω της χαμηλής διείσδυσης της ισοτρετινοΐνης στα ερυθρά αιμοσφαίρια.

Μεταβολισμός

Μετά από του στόματος χορήγηση της ισοτρετινοΐνης, έχουν προσδιοριστεί στο πλάσμα τρεις κύριοι μεταβολίτες: η 4-οξο-ισοτρετινοΐνη, η τρετινοΐνη, (all-trans ρετινοϊκό οξύ) και η 4-οξο-τρετινοΐνη. Αυτοί οι μεταβολίτες έχουν δείξει βιολογική δράση σε αρκετές *in vitro* εξετάσεις. Σε μία κλινική μελέτη δείχθηκε ότι η 4-οξο-ισοτρετινοΐνη συμβάλλει κατά πολύ στη δραστηριότητα της ισοτρετινοΐνης (μείωση στο ρυθμό έκκρισης σμήγματος παρότι δεν υπάρχει καμία επίδραση στα επίπεδα της ισοτρετινοΐνης και της τρετινοΐνης στο πλάσμα). Σε άλλους, μικρότερης σημασίας μεταβολίτες, περιλαμβάνονται προϊόντα γλυκουρονικής σύνθεσης. Ο κύριος μεταβολίτης είναι η 4-οξο-ισοτρετινοΐνη με συγκεντρώσεις στο πλάσμα σε σταθερή κατάσταση, που είναι 2,5 φορές υψηλότερες από εκείνες της πρόδρομης ένωσης.

Η ισοτρετινοΐνη και η τρετινοΐνη (all-trans ρετινοϊκό οξύ) μεταβολίζονται αναστρέψιμα (αλληλομετατρέπονται) και ο μεταβολισμός της τρετινοΐνης συνδέεται έτσι με εκείνον της τρετινοΐνης. Έχει υπολογιστεί ότι 20-30% μιας δόσης ισοτρετινοΐνης μεταβολίζεται με ισομερισμό.

Η εντερο-ηπατική κυκλοφορία μπορεί να παίζει σημαντικό ρόλο στις φαρμακοκινητικές ιδιότητες της ισοτρετινοΐνης στον άνθρωπο. *In vitro* μελέτες μεταβολισμού έχουν δείξει ότι αρκετά ένζυμα CYP εμπλέκονται στο μεταβολισμό της ισοτρετινοΐνης σε 4-οξο-ισοτρετινοΐνη και τρετινοΐνη. Ούτε μία ισομορφή δε φαίνεται να έχει κυρίαρχο ρόλο. Η ισοτρετινοΐνη και οι μεταβολίτες της δεν επηρεάζουν σε μεγάλο βαθμό τη δραστηριότητα των CYP.

Αποβολή

Μετά από του στόματος χορήγηση ραδιοσημασμένης ισοτρετινοΐνης, περίπου ίσα κλάσματα της δόσης ανακτήθηκαν μέσω των ούρων και των κοπράνων. Μετά από του στόματος χορήγηση ισοτρετινοΐνης, ο τελικός χρόνος ημιζωής αποβολής του αναλλοίωτου φαρμάκου σε ασθενείς με ακμή έχει μέση τιμή 19 ωρών. Ο τελικός χρόνος ημιζωής αποβολής της 4-οξο-ισοτρετινοΐνης είναι μεγαλύτερος, με μέση τιμή 29 ωρών.

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

Φαρμακοκινητικές ιδιότητες σε ειδικές ομάδες ατόμων

Επειδή η ισοτρετινοΐνη αντενδείκνυται σε ασθενείς με ηπατική βλάβη, είναι περιορισμένες οι διαθέσιμες πληροφορίες σχετικά με τις φαρμακοκινητικές ιδιότητες της ισοτρετινοΐνης σ' αυτήν την ομάδα ασθενών. Η νεφρική ανεπάρκεια δε μειώνει σημαντικά την αποβολή της ισοτρετινοΐνης ή της 4-οξο-ισοτρετινοΐνης από το πλάσμα.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Οξεία τοξικότητα

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

Χρόνια τοξικότητα

Μια μακροχρόνια μελέτη σε αρουραίους, διάρκειας άνω των 2 ετών (δοσολογία ισοτρετινοΐνης 2, 8 και 32 mg/kg/ημέρα) έδωσε στοιχεία μερικής τριχόπτωσης και αυξημένες τιμές τριγλυκεριδίων στο πλάσμα στις ομάδες με την υψηλότερη δόση. Το φάσμα των παρενεργειών της ισοτρετινοΐνης στα τρωκτικά θυμίζει επομένως σε μεγάλο βαθμό εκείνο της βιταμίνης Α, αλλά δεν περιλαμβάνει τις μαζικές αποστιτανώσεις ιστών και οργάνων που παρατηρούνται στον αρουραίο με τη βιταμίνη Α. Οι αλλαγές των ηπατικών κυττάρων που παρατηρούνται με τη βιταμίνη Α δεν έλαβαν χώρα με την ισοτρετινοΐνη.

Όλες οι παρατηρηθείσες παρενέργειες του συνδρόμου της υπερβιταμίνωσης Α ήταν αυτόματα αναστρέψιμες μετά τη διακοπή της ισοτρετινοΐνης. Ακόμη και πειραματόζωα με άσχημη γενική κατάσταση ανάρρωσαν σε μεγάλο βαθμό εντός 1–2 εβδομάδων.

Τερατογόνος δράση

Όπως και άλλα παράγωγα της βιταμίνης Α, η ισοτρετινοΐνη έχει αποδειχθεί, σε μελέτες με ζώα, ότι είναι τερατογόνος και εμβρυοτοξική.

Λόγω της τερατογόνου δράσης της ισοτρετινοΐνης, υπάρχουν θεραπευτικές συνέπειες για τη χορήγηση σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας (δείτε την ενότητα 4.3 "Αντενδείξεις", την ενότητα 4.4 "Ειδικές προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση" και την ενότητα 4.6 "Κύηση και γαλουχία").

Γονιμότητα

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

Μεταλλαξογόνος δράση

Η ισοτρετινοΐνη δεν έχει αποδειχθεί ότι είναι μεταλλαξιογόνος ή καρκινογόνος σε δοκιμές που έγιναν σε ζώα *in vitro* ή *in vivo* αντίστοιχα.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

<5mg:

Περιεχόμενα καψάκιου

Σογιέλαιο, ραφινάρισμένο

Κερί, κίτρινο

Υδρογονωμένο φυτικό έλαιο (εξάγεται από σογιέλαιο)

Περίβλημα καψάκιου

Γλυκερόλη

Ζελατίνη

Νερό, κεκαθαρμένο

Πάστα ερυθρού οξειδίου του σιδήρου (E172)

Πάστα κίτρινου οξειδίου του σιδήρου (E172)

Διοξείδιο τιτανίου (E171)

Λεκιθίνη

Τριγλυκερίδια μεσαίας αλυσίδας

Μαύρη μελάνη

Συστατικά μαύρης εκτυπωτικής μελάνης.

Φθαλικό οξικό πολυβινύλιο

Μαύρο οξείδιο του σιδήρου (E172)

Macrogol 400

Προπυλενική γλυκόλη

Υδροξείδιο του αμμωνίου (38%)>

<10mg:

Περιεχόμενα καψάκιου

Σογιέλαιο, ραφινάρισμένο

Κερί, κίτρινο

Υδρογονωμένο φυτικό έλαιο (εξάγεται από σογιέλαιο)

Περίβλημα καψάκιου

Γλυκερόλη

Ζελατίνη

Νερό, κεκαθαρμένο

Πάστα ερυθρού οξειδίου του σιδήρου (E172)

Λεκιθίνη

Τριγλυκερίδια μεσαίας αλυσίδας

Μαύρη μελάνη

Συστατικά μαύρης εκτυπωτικής μελάνης.

Φθαλικό οξικό πολυβινύλιο

Μαύρο οξείδιο του σιδήρου (E172)

Macrogol 400

Προπυλενική γλυκόλη

Υδροξείδιο του αμμωνίου (38%)>

<20mg:

Περιεχόμενα καψάκιου

Σογιέλαιο, ραφινάρισμένο

Κερί, κίτρινο

Υδρογονωμένο φυτικό έλαιο (εξάγεται από σογιέλαιο)

Περίβλημα καψάκιου

Γλυκερόλη

Ζελατίνη

Νερό, κεκαθαρμένο

Πάστα ερυθρού οξειδίου του σιδήρου (E172)

Πάστα κίτρινου οξειδίου του σιδήρου (E172)
Διοξείδιο τιτανίου (E171)
Λεκιθίνη
Τριγλυκερίδια μεσαίας αλυσίδας

Μαύρη μελάνη

Συστατικά μαύρης εκτυπωτικής μελάνης.

Φθαλικό οξικό πολυβινύλιο
Μαύρο οξείδιο του σιδήρου (E172)
Macrogol 400
Προπυλενική γλυκόλη
Υδροξείδιο του αμμωνίου (38%)>

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν ισχύει

6.3 Διάρκεια ζωής

3 έτη

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία άνω των 25° C. Φυλάσσετε εντός του αρχικού περιέκτη. Διατηρείτε τον περιέκτη καλά κλεισμένο για να προστατεύεται από το φως.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Θερμομορφικό blister. Κάθε ταινία blister διαμορφώνεται από αδιαφανές, τριπλοστρωμένο υλικό (PVC/PE/PVdC) σφραγισμένο με κάλυμμα από φύλλο αλουμινίου.

Μεγέθη συσκευασίας των 20,28, 30, 50,56, 60, 84, 90, 100, 112, 120, 168 & 180. Ενδέχεται να μη διατίθενται όλα τα μεγέθη συσκευασίας στην αγορά.

6.6 Οδηγίες χρήσης και χειρισμού <και απόρριψη>

Καμία ειδική οδηγία.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Schering Health Care Ltd
The Brow
Burgess Hill
West Sussex RH15 9NE
England

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΚΑΤΑΧΩΡΗΣΗΣ ΣΤΟ ΚΟΙΝΟΤΙΚΟ ΜΗΤΡΩΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ