

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ (SPC)

TRETIN Isotretinoin Soft caps 10mg, 20mg

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Tretin 10mg ή 20mg, καψάκια μαλακά

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ & ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε μαλακό καψάκιο Tretin περιέχει 10mg ή 20 mg ισοτρετινοΐνη. Για 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 ακμή με κίνδυνο μόνιμων ουλών) που ανθίστανται σε επαρκείς θεραπευτικούς κύκλους συνήθους αγωγής με συστηματικός χορηγούμενα αντιβιοτικά και τοπική θεραπεία.

4.2. Δοσολογία & τρόπος χορήγησης

Η ισοτρετινοΐνη θα πρέπει να συνταγογραφείται μόνο από ή υπό την επίβλεψη ιατρών, με εμπειρία στη χρήση συστηματικώς χορηγούμενων 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.

Ενήλικοι συμπεριλαμβανομένων των εφήβων & των ηλικιωμένων:

Η θεραπεία με ισοτρετινοΐνη πρέπει να ξεκινά με δόση 0,5mg/kg την ημέρα. Η θεραπευτική ανταπόκριση στην ισοτρετινοΐνη και ορισμένες από τις ανεπιθύμητες ενέργειες της είναι δόσοεξαρτώμενα 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 0,5-1,0mg/kg την ημέρα.

Η μακρόχρονη ύφεση και τα ποσοστά υποτροπής συνδέονται στενότερα με τη συνολικώς χορηγηθείσα δόση απ' ό,τι με τη διάρκεια της θεραπείας ή την ημερήσια δόση. Έχει καταδειχθεί ότι δεν αναμένεται ουσιαστικό επιπρόσθετο όφελος πέραν της συνολικής θεραπευτικής δόσης των 120-150mg/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 ανεπάρκεια

Σε ασθενείς με βαριά νεφρική βλάβη, η θεραπεία θα πρέπει να ξεκινά με χαμηλότερη δόση (πχ 10mg/ημέρα). Κατόπιν θα πρέπει να αυξάνεται σε έως και 1mg/kg/ημέρα ή μέχρι ο ασθενής να λαμβάνει τη μέγιστη δόση που γίνεται ανεκτή (βλέπε παράγραφο 4.4).

Παιδιά

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

Ασθενείς με δυσανεξία

Σε ασθενείς που εμφανίζουν σοβαρή δυσανεξία στη συνιστώμενη δόση, η θεραπεία μπορεί να συνεχιστεί 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

Το Tretin (η ισοτρετινοΐνη) αντενδείκνυται σε γυναίκες έγκυες ή θηλάζουσες (βλέπε παράγραφο 4.6).

Η ισοτρετινοΐνη αντενδείκνυται σε γυναίκες αναπαραγωγικής δυνατότητας εκτός εάν πληρούνται όλες οι προϋποθέσεις του Προγράμματος Αποφυγής Κύησης (βλέπε παράγραφο 4.4).

Η ισοτρετινοΐνη αντενδείκνυται σε ασθενείς με υπερευαισθησία στην ισοτρετινοΐνη ή σε κάποιο από τα έκδοχα. Το Tretin περιέχει αραχιδιέλαιο (λάδι φυσιτικού) σογιέλαιο, μερικώς υδρογονομένο σογιέλαιο και υδρογονωμένο σογιέλαιο. Ως εκ τούτου, το Tretin αντενδείκνυται σε ασθενείς αλλεργικούς στα φιστίκια ή στη σόγια.

Η ισοτρετινοΐνη αντενδείκνυται επίσης σε ασθενείς:

- Με ηπατική ανεπάρκεια
- Με υπερβολικά υψηλές τιμές λιπιδίων αίματος
- Με υπερβιταμίνωση Α
- Που λαμβάνουν ταυτόχρονη θεραπεία με τετρακυκλίνες (βλέπε παράγραφο 4.5).

4.4. Ειδικές προειδοποιήσεις & ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση

Πρόγραμμα Αποφυγής Κύησης

Το φαρμακευτικό αυτό ιδιοσκεύασμα είναι ΤΕΡΑΤΟΓΟΝΟ.

Το Tretin (η ισοτρετινοΐνη) αντενδείκνυται σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας, 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 συστηματικώς χορηγούμενα αντιβιοτικά και τοπική θεραπεία (βλέπε παράγραφο 4.1).

- 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, συμπεριλαμβανομένης μεθόδου φραγμού.
- 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 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 ενεργείς, εκτός εάν ο συνταγογραφών 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, συμπεριλαμβανομένης μεθόδου φραγμού, 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 την 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, αν δεν χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη.

Ως ελάχιστη προϋπόθεση, οι γυναίκες ασθενείς υπό δυνητικό κίνδυνο κύησης πρέπει να χρησιμοποιούν τουλάχιστον μια αποτελεσματική μέθοδο αντισύλληψης. Κατά προτίμηση, η ασθενής θα πρέπει να χρησιμοποιεί δύο αλληλοσυμπληρούμενες μορφές αντισύλληψης, συμπεριλαμβανομένης μεθόδου

φραγμού. 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 25 mIU/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 καθοριστεί σύμφωνα με την κατά τόπους πρακτική, αφού ληφθεί υπόψη η σεξουαλική δραστηριότητα της ασθενούς και το πρόσφατο ιστορικό εμμήνων ρήσεων (ακανόνιστη έμμηνο 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 χορήγησης

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

Τα διαθέσιμα στοιχεία υποδεικνύουν ότι το επίπεδο έκθεσης της μητέρας από το σπέρμα ασθενών υπό ισοτρετινοΐνη, δεν έχει επαρκή βαρύτητα ώστε να συσχετιστεί με τις τερατογόνους δράσεις της ισοτρετινοΐνης.

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 κατά το τέλος της θεραπείας.

Κατά την 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 του ασθενείς, άνδρες και γυναίκες.

Ψυχιατρικές διαταραχές

Σε ασθενείς υπό ισοτρετινοΐνη έχουν αναφερθεί κατάθλιψη, άγχος, επιθετικές τάσεις, μεταβολές διάθεσης, ψυχωσικά συμπτώματα και πολύ σπάνια ιδεασμός αυτοκτονίας, απόπειρες αυτοκτονίας και αυτοκτονία (βλέπε παράγραφο 4.8). Απαιτείται ιδιαίτερη προσοχή σε ασθενείς με ιστορικό κατάθλιψης και όλοι οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία κατάθλιψης και αν 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 αντηλιακό 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 συμβουλευούνται 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 πιθανόν 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 μειωμένη νυκτερινή όραση, η έναρξη της οποίας ήταν σε μερικούς ασθενείς αιφνίδια (βλέπε παράγραφο 4.7). 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 παράγραφο 4.8).

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 παράγραφο 4.3 και 4.5). Τα σημεία και συμπτώματα της καλοήθους ενδοκρανιακής υπέρτασης περιλαμβάνουν κεφαλαλγία, ναυτία και έμετο, οπτικές διαταραχές και το οίδημα της οπτικής θηλής. Οι ασθενείς που αναπτύσσουν καλοήθη ενδοκρανιακή υπέρταση θα πρέπει να διακόψουν αμέσως την ισοτρετινοΐνη.

Ηπατοχολικές διαταραχές

Τα ηπατικά ένζυμα θα πρέπει να ελέγχονται πριν από 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 παράγραφο 4.2).

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 στα επίπεδα των τριγλυκεριδίων στο πλάσμα. Η ισοτρετινοΐνη θα πρέπει να διακόπτεται σε περίπτωση που η υπερτριγλυκεριδαίμια δεν μπορεί να ελεγχθεί σε αποδεκτό επίπεδο ή εάν εμφανισθούν συμπτώματα παγκρεατίτιδας (βλ. παράγραφο 4.8). Ορισμένες φορές επίπεδα άνω των 800 mg/dl ή 9 mmol/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 διακόψουν 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 αγγειΐτιδας, 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 A ως ταυτόχρονη θεραπεία, λόγω κινδύνου ανάπτυξης υπερβιταμίνωσης A.

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 (βλ. παράγραφο 4.3 και παράγραφο 4.4).

4.6. Κύηση και γαλουχία

Η κύηση αποτελεί απόλυτη αντένδειξη στη θεραπεία με ισοτρετινοΐνη (βλέπε παράγραφο 4.3). Αν παρά όλες αυτές τις προφυλάξεις σημειωθεί κύηση, κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ισοτρετινοΐνη ή στον 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, λυκοστομία, 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 θυμού αδένα και ανωμαλίες παραθυρεοειδών αδένων. Υπάρχει επίσης αυξημένος κίνδυνος αυτόματης αποβολής.

Εάν παρατηρηθεί κύηση 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 παράγραφο 4.4 και παράγραφο 4.8). Δεδομένου ότι η έναρξη ήταν σε ορισμένες ασθενείς αιφνίδια, θα πρέπει να ενημερώνονται σε 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 των 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 της ισοτρετινοΐνης είναι δόσοεξαρτώμενες. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες είναι γενικώς αναστρέψιμες μετά τη μεταβολή της δόσης ή τη διακοπή της θεραπείας, ωστόσο κάποιες μπορεί να επιμείνουν μετά τη διακοπή της θεραπείας.

<p><i>Λοιμώξεις:</i> Πολύ σπάνιες ($\leq 1/10.000$)</p>	<p>Gram θετική (βλεννογονοδερματική) βακτηριακή λοίμωξη</p>
<p><i>Διαταραχές του αίματος και του λεμφικού συστήματος:</i> Πολύ συχνές ($\geq 1/10$)</p>	<p>Αναιμία, Ταχύτητα καθίζησης ερυθροκυττάρων αυξημένη, Θρομβοπενία, Θρομβοκυττάρωση</p>

Συχνές ($\geq 1/100$, $< 1/10$) Πολύ σπάνιες ($\leq 1/10.000$)	Ουδετεροπενία Λεμφαδενοπάθεια
<i>Διαταραχές ανοσοποιητικού συστήματος:</i> Σπάνιες ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)	Αλλεργική δερματική αντίδραση, Αναφυλακτικές αντιδράσεις, Υπερευαισθησία
<i>Διαταραχές του μεταβολισμού και της διατροφής:</i> Πολύ σπάνιες ($\leq 1/10.000$)	Σακχαρώδης διαβήτης, Υπερουριχαιμία
<i>Ψυχιατρικές διαταραχές:</i> Σπάνιες ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$) Πολύ σπάνιες ($\leq 1/10.000$)	Κατάθλιψη, επιδεινωθείσα κατάθλιψη, επιθετικές τάσεις, άγχος, μεταβολές διάθεσης Μη φυσιολογική συμπεριφορά, ψυχωσική διαταραχή, ιδεασμός αυτοκτονίας, απόπειρα αυτοκτονίας, αυτοκτονία
<i>Διαταραχές του νευρικού συστήματος:</i> Συχνές ($\geq 1/100$, $< 1/10$) Πολύ σπάνιες ($\leq 1/10.000$)	Κεφαλαλγία Καλοήθης ενδοκρανιακή υπέρταση, σπασμοί, υπνηλία
<i>Διαταραχές των οφθαλμών:</i> Πολύ συχνές ($\geq 1/10$) Πολύ σπάνιες ($\leq 1/10.000$)	Βλεφαρίτιδα, επιπεφυκίτιδα, ξηροφθαλμία, ερεθισμός του οφθαλμού Θάμβος οράσεως, 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
<i>Διαταραχές των ώτων και του λαβύρινθου:</i> Πολύ σπάνιες ($\leq 1/10.000$)	Έκπτωση της ακουστικής οξύτητας
<i>Αγγειακές διαταραχές:</i> Πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$)	Αγγειίτιδα (για παράδειγμα κοκκιωμάτωση Wegener, αλλεργική αγγειίτιδα)
<i>Αναπνευστικές θωρακικές και μεσοθωρακικές διαταραχές:</i> Συχνές ($\geq 1/100$, $< 1/10$) Πολύ σπάνιες ($\leq 1/10.000$)	Επίσταξη, Ξηρότητα ρινικού βλεννογόνου, Ρινοφαρυγγίτιδα Βρογχόσπασμος (ιδιαίτερα σε ασθενείς με άσθμα), βράγχος φωνής
<i>Γαστρεντερικές διαταραχές:</i> Πολύ σπάνιες ($\leq 1/10.000$)	Κολίτιδα, Ειλειτίτιδα, Ξηρότητα του φάρυγγα, Αιμορραγία του γαστρεντερικού σωλήνα, αιμορραγική διάρροια και φλεγμονώδης νόσος του εντέρου, ναυτία, παγκρεατίτιδα (βλέπε παράγραφο 4.4).
<i>Ηπατοχολικές διαταραχές:</i> Πολύ συνηθείς ($\geq 1/10$) Πολύ σπάνιες ($\leq 1/10.000$)	Τρανσαμινάσεις αυξημένες (βλέπε παράγραφο 4.4) Ηπατίτιδα
<i>Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού:</i> Πολύ συχνές ($\geq 1/10$)	Χειλίτιδα, δερματίτιδα, ξηροδερμία, τοπική

<p>Σπάνιες ($\geq 1/10.000, < 1/1.000$) Πολύ σπάνιες ($\leq 1/10.000$)</p>	<p>αποφολίδωση, κνησμός, εξάνθημα ερυθρηματώδες, ευθραυστότητα δέρματος (κίνδυνος τραύματος από τριβή)</p> <p>Αλωπεκία Κεραυνοβόλος ακμή, ακμή επιδερνωθείσα (αναζωπύρωση ακμής), ερύθημα (προσώπου), εξάνθημα, διαταραχή τριχώματος, υπερτρίχωση, δυστροφία όνυχα, παρονυχία, αντίδραση από φωτοευαισθησία, πυογόνο κοκκίωμα, υπέρχρωση δέρματος, εφίδρωση αυξημένη</p>
<p><i>Μυοσκελετικές διαταραχές και διαταραχές συνδετικού ιστού:</i> Πολύ συνήθεις ($\geq 1/10$)</p> <p>Πολύ σπάνιες ($\leq 1/10.000$)</p>	<p>αρθραλγία, μυαλγία, οσφυαλγία (ιδιαίτερα σε εφήβους ασθενείς)</p> <p>Αρθρίτιδα, ασβέστωση (ασβεστοποίηση συνδέσμων και τενόντων), πρόωρη σύγκλιση των επιφύσεων, εξόστωση, (υπερόστωση), οστική πυκνότητα μειωμένη, τενοντίτιδα</p>
<p><i>Διαταραχές των νεφρών και του ουροποιητικού συστήματος</i> Πολύ σπάνιες ($\leq 1/10.000$)</p>	<p>Σπειραματονεφρίτιδα</p>
<p><i>Γενικές διαταραχές και ενοχλήσεις στη θέση χορήγησης:</i> Πολύ σπάνιες ($\leq 1/10.000$)</p>	<p>Ιστός κοκκίωσης (σχηματισμός αυξημένος), αίσθημα κακουχίας</p>
<p><i>Έρευνες :</i> Πολύ συχνές ($\geq 1/10$) Συχνές ($\geq 1/100, < 1/10$) Πολύ σπάνιες ($\leq 1/10.000$)</p>	<p>Τριγλυκερίδια αίματος αυξημένα, υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη μειωμένη Χοληστερόλη αίματος αυξημένη, γλυκόζη αίματος αυξημένη, αιματοουρία, πρωτεϊνουρία Κρεατινοφωσφοκινάση αίματος αυξημένη</p>

Η συχνότητα εμφάνισης των ανεπιθύμητων συμβάντων 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: D10B A01

Μηχανισμός δράσης

Η ισοτρετινοΐνη είναι ένα στερεοϊσομερές του all-trans-ρετινοϊκού οξέος (τρετινοΐνη). Ο ακριβής μηχανισμός δράσης της ισοτρετινοΐνης δεν έχει ακόμη λεπτομερώς διευκρινισθεί, 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 βιοδιαθεσιμότητα 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 μια 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 ισοτρετινοΐνη 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 υψηλότερη 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 δόση 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. Καμία 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 19 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 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 2000mg/kg στα κουνέλια, περίπου 3000mg/kg ποντίκια και άνω των 4000mg/kg στους αρουραίους.

Χρόνια τοξικότητα

Μια 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 A, χωρίς όμως να περιλαμβάνει τις εκτεταμένες αβεστοποιήσεις ιστών και οργάνων που παρατηρούνται με τη βιταμίνη A στον αρουραίο. Οι αλλοιώσεις των ηπατικών κυττάρων που παρατηρούνται με την βιταμίνη A δεν παρατηρήθηκαν με την ισοτρετινοΐνη.

Όλες οι παρατηρούμενες ανεπιθύμητες δράσεις του συνδρόμου υπερβιταμίνωσης A, 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 (βλ. παράγραφο 4.3, παράγραφο 4.4 και παράγραφο 4.6).

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 τους άνδρες που λαμβάνουν ισοτρετινοΐνη.

Μεταλλαξιόγόνος δράση

Σε *in vitro* ή *in vivo* δοκιμασίες σε πειραματόζωα η ισοτρετινοΐνη δεν παρουσίασε μεταλλαξιγόνο ή καρκινογόνο δραστηριότητα, αντίστοιχα.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1. Κατάλογος εκδόχων

Tretin 10 mg, καψάκια μαλακά:

-Περιεχόμενα καψακίου:

Hydrogenated soya oil

Soya oil

Soya oil (partially hydrogenated)

Yellow bees wax

-Σύνθεση κενής κάψουλας:

Gelatine

Glycerine

Titanium dioxide E 171 CI 77891

Starch maize (partially hydrogenated)

Iron oxide (Red) E172 CI 77491

Tretin 20 mg, καψάκια μαλακά:

-Περιεχόμενα καψακίου:

Hydrogenated soya oil

Soya oil

Soya oil (partially hydrogenated)

Yellow bees wax

-Σύνθεση κενής κάψουλας:

Gelatine

Glycerine

Titanium dioxide E 171 CI 77891

Starch maize (partially hydrogenated)

Cochineal Red A Ponceau 4R E124 CI 16255

6.2. Ασυμβατότητες

Δεν αναφέρονται.

6.3. Διάρκεια ζωής

2 έτη

6.4. Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

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

6.5. Φύση και συστατικά του περιέκτη

Κουτί που περιέχει 30 μαλακά καψάκια των 10 και 20 mg σε blisters PVC αλουμινίου.

6.6. Οδηγίες χρήσης & χειρισμού και απόρριψη

Επιστρέψτε τυχόν αχρησιμοποίητα καψάκια Tretin στο φαρμακοποιό.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

PNG GEROLYMATOS MEDICAL AE

ΑΣΚΛΗΠΙΟΥ 13

145 68 ΚΡΥΟΝΕΡΙ

τηλ. 210-81 61107

Φαξ. 210-8161907

8. ΑΡΙΘΜΟΣ (ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

TRETIN 10mg: 48155/23-10-2009

TRETIN 20mg: 48157/23-10-2009

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΈΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

13-2-2002 / 23-10-2009

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

23-10-2009