

REDUCAR®
Softgels 10mg
Softgels 20mg

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ
(SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS)

1. ΕΜΠΟΡΙΚΗ ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ: REDUCAR

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ:

Κάθε μαλακό καψάκιο περιέχει 10 mg ή 20mg ισοτρετινοΐνης.
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 συστηματικώς χορηγούμενα αντιβιοτικά και τοπική θεραπεία.

4.2. Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Το **REDUCAR** 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.

Ενήλικες συμπεριλαμβανομένων των εφήβων και των ενηλίκων:

Η θεραπεία με **REDUCAR** θα πρέπει να ξεκινά με δόση 0,5 mg/kg την ημέρα. Η θεραπευτική ανταπόκριση στην ισοτρετινοΐνη και ορισμένες από τις ανεπιθύμητες ενέργειες 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 - 1,0 mg/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 120-150 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 **REDUCAR**, 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 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

Το **REDUCAR** αντενδείκνυται σε γυναίκες έγκυες ή θηλάζουσες (βλέπε λήμμα 4.6 “Κύηση και γαλουχία”).

Το **REDUCAR** 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”).

Το **REDUCAR** αντενδείκνυται επίσης σε ασθενείς με υπερευαισθησία στην ισοτρετινοΐνη ή σε κάποιο από τα έκδοχα. Το **REDUCAR** περιέχει σογιέλαιο, μερικώς υδρογονωμένο σογιέλαιο και υδρογονωμένο σογιέλαιο. Ως εκ τούτου, το **REDUCAR** αντενδείκνυται σε ασθενείς αλλεργικούς στη σόγια.

Το **REDUCAR** αντενδείκνυται επίσης σε ασθενείς

- Με ηπατική ανεπάρκεια
- Με υπερβολικά αυξημένες τιμές λιπιδίων αίματος
- Με υπερβιταμίνωση Α
- Που λαμβάνουν ταυτόχρονη θεραπεία με τετρακυκλίνες (βλέπε λήμμα 4.5 “Αλληλεπίδρασεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης”).

4.4. Ειδικές Προειδοποιήσεις και Ειδικές Προφυλάξεις κατά την χρήση

Πρόγραμμα Αποφυγής Κύησης

Το φαρμακευτικό αυτό ιδιοσκεύασμα είναι ΤΕΡΑΤΟΓΟΝΟ.

Το **REDUCAR** 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 συστηματικώς χορηγούμενα αντιβιοτικά και τοπική θεραπεία (βλέπε νήμμα 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 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 συμβολής 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 του **REDUCAR**.

Οι προϋποθέσεις αυτές αφορούν επίσης σε γυναίκες που επί του παρόντος δεν είναι σεξουαλικά ενεργείς, 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 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 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 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 το **REDUCAR**, 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 **REDUCAR**.

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 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 διάθεσης

Οι συνταγές **REDUCAR** 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 του **REDUCAR** 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 θυμάστε να μην δίνετε το φάρμακό σας σε κανέναν άλλο, ιδιαίτερα σε γυναίκες.

Επιπρόσθετες προφυλάξεις

Οι ασθενείς θα πρέπει να καθοδηγούνται ώστε να μην 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 του **REDUCAR**, 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 στο **REDUCAR**, ο Κάτοχος της Άδειας Κυκλοφορίας θα διαθέτει εκπαιδευτικό υλικό, που στοχεύει στην ενίσχυση των προειδοποιήσεων σχετικά με την τερατογόνο δράση του **REDUCAR**, 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 **REDUCAR** έχουν αναφερθεί κατάθλιψη, επιδεινωθείσα κατάθλιψη, άγχος, επιθετικές τάσεις, μεταβολές διάθεσης, ψυχωσικά συμπτώματα και πολύ σπάνια ιδεασμός αυτοκτονίας, 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 του **REDUCAR** 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 SPF15.

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 **REDUCAR** 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 το **REDUCAR** είναι πιθανό να προκαλέσει ξηροδερμία ή ξηρότητα χειλών.

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 επιβροηθηθεί 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 του **REDUCAR**.

Μυοσκελετικές διαταραχές και διαταραχές των συνδετικών ιστών

Σε ασθενείς υπο **REDUCAR** 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 το **REDUCAR**.

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 του **REDUCAR**. Ως εκ τούτου, το **REDUCAR** 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.

Το **REDUCAR** έχει συσχετισθεί με αύξηση των επιπέδων των τριγλυκεριδίων στο πλάσμα. Το **REDUCAR** 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

Το **REDUCAR** έχει συσχετισθεί με φλεγμονώδη νόσο του εντέρου (συμπεριλαμβανομένης της τοπικής ειλειπίτιδας) σε ασθενείς χωρίς προηγούμενο ιστορικό εντερικών διαταραχών. Οι ασθενείς που εμφανίζουν σοβαρή (αιμορραγική) διάρροια, θα πρέπει να διακόπτουν αμέσως το **REDUCAR**.

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 το **REDUCAR**, μπορεί να απαιτούνται συχνότεροι έλεγχοι των τιμών λιπιδίων ορού και/ή γλυκόζης αίματος. Κατά τη θεραπεία με το **REDUCAR**, έχουν αναφερθεί αυξημένα επίπεδα σακχάρου αίματος υπό νηστεία, ενώ έχουν διαγνωσθεί νέα περιστατικά διαβήτη.

4.5. Αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα και άλλες μορφές επίδρασης

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

Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις καλοήθους ενδοκρανιακής υπέρτασης (ψευδοόγκος εγκεφάλου) με ταυτόχρονη χρήση **REDUCAR** 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 κύηση αποτελεί απόλυτη αντένδειξη για τη θεραπεία με REDUCAR (βλέπε λήμμα 4.3 «Αντενδείξεις»). Αν παρόλες αυτές τις προφυλάξεις σημειωθεί κύηση κατά τη διάρκεια της θεραπείας με REDUCAR ή στο μήνα που ακολουθεί, υπάρχει μεγάλος κίνδυνος πολύ βαριάς και σοβαρής δυσμορφίας του εμβρύου.

Οι εμβρυϊκές δυσμορφίες που σχετίζονται με την έκθεση στο REDUCAR 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 αδένος και ανωμαλίες παραθυρεοειδών αδένων. Υπάρχει επίσης αυξημένος κίνδυνος αυτόματης αποβολής.

Εάν παρατηρηθεί κύηση σε γυναίκα υπό REDUCAR, 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. Επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

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 δόσοεξαρτώμενες. 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.

Λοιμώξεις: Πολύ σπάνιες ($\leq 1/10.000$)	Gram θετική (βλεννογονοδερματική) βακτηριακή λοίμωξη
Διαταραχές του αίματος και του λεμφικού συστήματος: Πολύ συχνές ($\geq 1/10$) Συχνές ($\geq 1/100, < /10$) Πολύ σπάνιες ($\leq 1/10.000$)	Αναιμία, Ταχύτητα καθίζησης ερυθροκυττάρων αυξημένη, Θρομβοπενία, Θρομβοκυττάρωση Ουδετεροπενία Λεμφαδενοπάθεια
Διαταραχές του Ανοσοποιητικού Συστήματος: Σπάνιες ($\geq 1/10.000, < 1/1000$)	Αλλεργική δερματική αντίδραση, Αναφυλακτικές αντιδράσεις, Υπερευαισθησία
Διαταραχές του μεταβολισμού και της διατροφής: Πολύ σπάνιες ($\leq 1/10.000$)	Σακχαρώδης διαβήτης, Υπερουριχαιμία
Ψυχιατρικές διαταραχές: Σπάνιες ($\geq 1/10.000, < 1/1000$) Πολύ σπάνιες ($\leq 1/10.000$)	Κατάθλιψη, Επιδεινωθείσα κατάθλιψη, Άγχος, Επιθετικές τάσεις, Μεταβολές διάθεσης Μη φυσιολογική συμπεριφορά, Ψυχωσική διαταραχή, Ιδεασμός αυτοκτονίας, Απόπειρα αυτοκτονίας, Αυτοκτονία
Διαταραχές του νευρικού Συστήματος: Συχνές ($\geq 1/100, < /10$) Πολύ σπάνιες ($\leq 1/10.000$)	Κεφαλαλγία Καλοήθης ενδοκρανιακή υπέρταση, Σπασμοί, Υπνηλία

<p>Διαταραχές των οφθαλμών:</p> <p>Πολύ συχνές ($\geq 1/10$)</p> <p>Πολύ σπάνιες ($\leq 1/10.000$)</p>	<p>Βλεφαρίτιδα, Επιπεφυκίτιδα, Ξηροφθαλμία, Ερεθισμός του οφθαλμού</p> <p>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</p>
<p>Διαταραχές των ωτών και του λαβυρίνθου:</p> <p>Πολύ σπάνιες ($\leq 1/10.000$)</p>	<p>Έκπτωση της ακουστικής οξύτητας</p>
<p>Αγγειακές διαταραχές:</p> <p>Πολύ σπάνιες ($\leq 1/10.000$)</p>	<p>Αγγειίτιδα (για παράδειγμα κοκκιωμάτωση Wegener, αλλεργική αγγειίτιδα)</p>
<p>Αναπνευστικές, Θωρακικές και μεσοθωρακικές διαταραχές:</p> <p>Συχνές ($\geq 1/100$, $< 1/10$)</p> <p>Πολύ σπάνιες ($\leq 1/10.000$)</p>	<p>Επίσταξη, Ξηρότητα ρινικού βλεννογόνου, Ρινοφαρυγγίτιδα Βρογχόσπασμος (ιδιαίτερα σε ασθενείς με άσθμα), Βράγχος φωνής</p>
<p>Γαστρεντερικές διαταραχές</p> <p>Πολύ σπάνιες ($\leq 1/10.000$)</p>	<p>Κολίτιδα, Ειλειτίδα, 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>Ηπατοχολικές διαταραχές</p> <p>Πολύ συχνές ($\geq 1/10$)</p> <p>Πολύ σπάνιες ($\leq 1/10.000$)</p>	<p>Τρανσαμινάσες αυξημένες (βλέπε λήμμα 4.4 «Ειδικές προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση»)</p> <p>Ηπατίτιδα</p>
<p>Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού:</p> <p>Πολύ συχνές ($\geq 1/10$)</p> <p>Σπάνιες ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$)</p> <p>Πολύ σπάνιες ($\leq 1/10.000$)</p> <p>Άγνωστη συχνότητα</p>	<p>Χειλίτιδα, Δερματίτιδα, Ξηροδερμία, Τοπική αποφολίδωση, Κνησμός, Εξάνθημα ερυθρηματώδες, Ευθρυστότητα δέρματος (κίνδυνος τραύματος από τριβή)</p> <p>Αλωπεκία</p> <p>Κεραυνοβόλος ακμή, Ακμή επιδερμική (αναζωπύρωση ακμής), Ερύθημα (προσώπου), Εξάνθημα, Διαταραχή τριχώματος, Υπερτρίχωση, Δυστροφία όνυχα, Παρουχία, Αντίδραση από φωτοευαισθησία, Πυογόνο κοκκίωμα, Υπέρχρωση δέρματος, Εφίδρωση αυξημένη</p> <p>Πολύμορφο ερύθημα</p>

Μυοσκελετικές διαταραχές και διαταραχές των συνδετικών ιστών	
Πολύ συχνές ($\geq 1/10$)	Αρθραλγία, Μυαλγία, Οσφυαλγία (ιδιαίτερα σε εφήβους ασθενείς)
Πολύ σπάνιες ($\leq 1/10.000$)	Αρθρίτιδα, Ασβέστωση (ασβεστοποίηση συνδέσμων και τενόντων), πρόωρη σύγκλιση των επιφύσεων, εξόστωση, (υπερόστωση), Οστική πυκνότητα μειωμένη, τενοντίτιδα
Διαταραχές των νεφρών και του ουροποιητικού συστήματος	
Πολύ σπάνιες ($\leq 1/10.000$)	Σπειραματονεφρίτιδα
Γενικές διαταραχές και ενοχλήσεις στη θέση χορήγησης:	
Πολύ σπάνιες ($\leq 1/10.000$)	Ιστός κοκκίωσης (σχηματισμός αυξημένος), Αίσθημα κακουχίας
Έρευνες:	
Πολύ συχνές ($\geq 1/10$)	Τριγλυκερίδια αίματος αυξημένα, Υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη μειωμένη
Συχνές ($\geq 1/100, < 1/10$)	Χοληστερόλη αίματος αυξημένη, Γλυκόζη αίματος αυξημένη, Αιματοουρία, 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 A. Αν και η οξεία τοξικότητα της ισοτρετινοΐνης είναι χαμηλή, σε περιπτώσεις τυχαίας υπερδοσολογίας μπορεί να εμφανισθούν σημεία υπερβιταμίνωσης A. Οι εκδηλώσεις της οξείας τοξικότητας από βιταμίνη A 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 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 κερατιδών κυττάρων στον πόρο και την έμφραξή 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 δόσοεξαρτώμενη. Δεν έχει προσδιορισθεί η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα της ισοτρετινοΐνης, δεδομένου ότι η ουσία δεν είναι διαθέσιμη ως ενδοφλέβια 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 την λευκωματίνη (99,9%). Ο όγκος κατανομής της ισοτρετινοΐνης στον άνθρωπο δεν έχει προσδιορισθεί, δεδομένου ότι η ισοτρετινοΐνη δεν είναι διαθέσιμη ως ενδοφλέβια χορηγούμενη για ανθρώπινη χρήση. Στους ανθρώπους λίγα δεδομένα είναι διαθέσιμα για την κατανομή της ισοτρετινοΐνης στους ιστούς. 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 δραστικότητα σε αρκετές in vitro δοκιμασίες. Σε μία κλινική μελέτη καταδείχτηκε ότι η 4-οξο-ισοτρετινοΐνη διαθέτει σημαντική συνεισφορά στη δραστικότητα της ισοτρετινοΐνης (μείωση του ρυθμού έκκρισης σμήγματος, παράλληλη 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% μίας 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 δραστικότητα του CYP.

Αποβολή

Μετά την από στόματος χορήγηση ραδιοσημασμένης ισοτρετινοΐνης ανακτήθηκαν περίπου ίσα κλάσματα δόσης στα ούρα και τα κόπρανα. Μετά 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 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 του στόματος τοξικότητα της ισοτρετινοΐνης προσδιορίσθηκε 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 A, χωρίς όμως να περιλαμβάνει τις εκτεταμένες ασβεστοποιήσεις των ιστών και οργάνων που παρατηρούνται με τη βιταμίνη A στον αρουραίο. Οι αλλοιώσεις των ηπατικών κυττάρων που παρατηρούνται με τη 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 A, 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 ενδείξεις, δεν επηρεάζει τον αριθμό, την κινητικότητα και την μορφολογία του σπέρματος και δεν θέτει σε κίνδυνο το σχηματισμό και την ανάπτυξη του εμβρύου όσον αφορά στους άνδρες που λαμβάνουν ισοτρετινοΐνη.

Μεταλλαξιγόνο 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 με τα έκδοχα

REDUCAR 10mg: dl-alpha-tocopheryl acetate, soy bean oil partially hydrogenated, soy bean oil hydrogenated, beeswax yellow, soy bean oil, gelatin, glycerol, anidrisorb, titanium dioxide (CI 77891, E-171), patent blue V (E-131) & ponceau red 4R (E-124).

REDUCAR 20mg: dl-alpha-tocopheryl acetate, soy bean oil partially hydrogenated, soy bean oil hydrogenated, beeswax yellow, soy bean oil, gelatin, glycerol, anidrisorb, titanium dioxide (CI 77891, E-171) & sunset yellow FCF (E-110).

6.2. Ασυμβατότητες: δεν εφαρμόζεται.

6.3. Διάρκεια ζωής: 24 μήνες.

6.4. Ειδικές προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος: να φυλάσσεται σε θερμοκρασία μικρότερη των 25°C και να προστατεύεται από το φως.

6.5. Φύση και συστατικά του περιέκτη

REDUCAR 10 & 20mg: κουτιά των 30 μαλακών καψακίων σε blisters από PVC/PE/PVDC/Aluminium Foil.

6.6. Οδηγίες χρήσης/χειρισμού <και απόρριψη>: επιστρέψτε τυχόν αχρησιμοποίητα καψάκια REDUCAR στο φαρμακοποιό.

7. Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

GAP A.E.

Αγησιλάου 46, 173 41

Αγ. Δημήτριος

Αθήνα

Τηλ. 2109310980-4

8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

10mg: 48256/2-11-2007

20mg: 71325/2-11-2007

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΤΗΣ ΠΡΩΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ: 29-11-2005

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΤΗΣ (ΜΕΡΙΚΗΣ) ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ: 5/2010