

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει τον γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Isotretinoin/Bailleul 20 mg καψάκια, μαλακά
Isotretinoin/Bailleul 40 mg καψάκια, μαλακά

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Isotretinoin/Bailleul 20 mg: κάθε μαλακό καψάκιο περιέχει 20 mg ισοτρετινοΐνης.
Isotretinoin/Bailleul 40 mg: κάθε μαλακό καψάκιο περιέχει 40 mg ισοτρετινοΐνης.

Έκδοχα με γνωστή δράση:

Κάθε μαλακό καψάκιο των 20 mg περιέχει:

- περίπου 294 mg σογιέλαιου [έλαιο σόγιας εξευγενισμένο, έλαιο σόγιας υδρογονωμένο και φυτικό έλαιο υδρογονωμένο (έλαιο σόγιας, τύπου II)]
- έως 7 mg σορβιτόλης και
- λιγότερο από 1 mg κίτρινο sunset FCF (E-110).

Κάθε μαλακό καψάκιο των 40 mg περιέχει:

- περίπου 588 mg σογιέλαιου σόγιας [έλαιο σόγιας εξευγενισμένο, έλαιο σόγιας υδρογονωμένο και φυτικό έλαιο υδρογονωμένο (έλαιο σόγιας, τύπου II)]
- έως 10 mg σορβιτόλης και
- λιγότερο από 1 mg ερυθρό της κοχενίλης Α πονσώ 4R (E-124)

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Καψάκιο, μαλακό.

Isotretinoin/Bailleul 20 mg: μαλακά καψάκια ωοειδούς σχήματος, υπόλευκου έως μπεζ χρώματος, μεγέθους 6. Το μήκος του καψακίου είναι περίπου 13,8 mm και το πλάτος του περίπου 8,1 mm.

Isotretinoin/Bailleul 40 mg: μαλακά καψάκια ωοειδούς σχήματος, μωβ χρώματος, μεγέθους 12. Το μήκος του καψακίου είναι περίπου 16,1 mm και το πλάτος του περίπου 10,1 mm.

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 είναι ανθεκτικές σε επαρκείς θεραπευτικούς κύκλους συνήθους αγωγής με συστηματικά χορηγούμενα αντιβιοτικά και τοπική θεραπεία.

Το προϊόν ενδείκνυται για ενήλικες, συμπεριλαμβανομένων των εφήβων και των ηλικιωμένων.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Το Isotretinoin/Baileul πρέπει να συνταγογραφείται μόνο από γιατρούς ή υπό την επίβλεψή τους, που διαθέτουν εμπειρία στη χρήση συστηματικώς χορηγούμενων ρετινοειδών για τη θεραπεία της βαριάς 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 την ημέρα.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Το Isotretinoin/Baileul δεν πρέπει να χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της προεφηβικής ακμής και δεν συνιστάται σε παιδιά ηλικίας μικρότερων των 12 ετών, λόγω έλλειψης δεδομένων σχετικά με την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια.

Ενήλικες συμπεριλαμβανομένων των εφήβων και των ηλικιωμένων:

Η θεραπεία με ισοτρετινοΐνη πρέπει να ξεκινά με δόση 0,5 mg/kg την ημέρα. Η θεραπευτική ανταπόκριση στην ισοτρετινοΐνη και ορισμένες από τις ανεπιθύμητες ενέργειες είναι δόσοεξαρτώμενες και διαφέρουν μεταξύ των ασθενών. Αυτό 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 αθροιστικής δόσης της θεραπείας των 120-150 mg/kg. Η διάρκεια της θεραπείας θα εξαρτηθεί από την εξατομικευμένη ημερήσια δόση. Ένας κύκλος θεραπείας διάρκειας 16-24 εβδομάδων είναι κανονικά επαρκής για την επίτευξη ύφεσης.

Στην πλειονότητα των ασθενών, η πλήρης εξαφάνιση της ακμής επιτυγχάνεται με έναν μόνο κύκλο θεραπείας. Σε περίπτωση σαφούς υποτροπής πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο χορήγησης επιπρόσθετου κύκλου θεραπείας με ισοτρετινοΐνη, χρησιμοποιώντας την ίδια ημερήσια δόση και την ίδια αθροιστική δόση θεραπείας. Δεδομένου ότι μπορεί να παρατηρηθεί περαιτέρω βελτίωση της ακμής έως και 8 εβδομάδες μετά τη διακοπή της θεραπείας, το ενδεχόμενο χορήγησης επιπρόσθετου κύκλου θεραπείας δεν πρέπει να εξετάζεται έως ότου παρέλθει τουλάχιστον αυτό το χρονικό διάστημα.

Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία

Σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια, η θεραπεία πρέπει να ξεκινά με χαμηλότερη δόση (π.χ. 10 mg/ημέρα). Κατόπιν η δόση πρέπει να αυξάνεται σε έως και 1 mg/kg/ημέρα ή έως ότου ο ασθενής να λαμβάνει τη μέγιστη ανεκτή δόση (βλ. παράγραφο 4.4).

Ασθενείς με δυσανεξία

Σε ασθενείς που παρουσιάζουν 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 πρέπει κανονικά να συνεχίζεται με την υψηλότερη ανεκτή δόση.

Τρόπος χορήγησης

Από στόματος χρήση

4.3 Αντενδείξεις

Το Isotretinoin/Baileul αντενδείκνυται σε γυναίκες που είναι έγκυες ή θηλάζουν (βλ. παράγραφο 4.6). Το Isotretinoin/Baileul αντενδείκνυται σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας εκτός εάν πληρούνται όλες οι προϋποθέσεις του Προγράμματος Πρόληψης Κύησης (βλ. παράγραφο 4.4).

Το Isotretinoin/Baileul αντενδείκνυται επίσης σε ασθενείς με υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1. Το Isotretinoin/Baileul περιέχει έλαιο σόγιας εξευγενισμένο, φυτικό έλαιο υδρογονωμένο και έλαιο σόγιας υδρογονωμένο. Κατά συνέπεια, το Isotretinoin/Baileul αντενδείκνυται σε ασθενείς που είναι αλλεργικοί στα φιστίκια ή στη σόγια.

Το Isotretinoin/Baileul αντενδείκνυται επίσης σε ασθενείς

- Με ηπατική ανεπάρκεια
- Με υπερβολικά αυξημένες τιμές λιπιδίων αίματος
- Με υπερβιταμίνωση Α
- Λαμβάνοντες ταυτόχρονη θεραπεία με τετρακυκλίνες (βλ. παράγραφο 4.5)

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Τερατογόνος δράση

Το Isotretinoin/Baileul έχει ισχυρή τερατογόνο δράση στον άνθρωπο, προκαλώντας σοβαρές και απειλητικές για τη ζωή διαμαρτίες διαπλάσεως με υψηλή συχνότητα.

Το Isotretinoin/Baileul αντενδείκνυται αυστηρά σε:

- Έγκυες γυναίκες
- Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία, εκτός εάν πληρούνται όλες οι προϋποθέσεις του Προγράμματος Πρόληψης Κύησης

Πρόγραμμα Πρόληψης Κύησης

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν είναι ΤΕΡΑΤΟΓΟΝΟ.

Το Isotretinoin/Baileul αντενδείκνυται σε γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία, εκτός εάν πληρούνται όλες οι ακόλουθες προϋποθέσεις του Προγράμματος Πρόληψης Κύησης:

- Η ασθενής πάσχει από βαριάς μορφής ακμή (όπως η οζώδης ή η συρρέουσα ακμή ή η ακμή με κίνδυνο μόνιμων ουλών), που είναι ανθεκτική σε επαρκείς θεραπευτικούς κύκλους συνήθους αγωγής με συστηματικώς χορηγούμενα αντιβιοτικά και τοπική θεραπεία (βλ. παράγραφο 4.1).
- Η δυνατότητα τεκνοποίησης πρέπει να αξιολογείται για όλες τις γυναίκες ασθενείς.
- Η ασθενής κατανοεί τον κίνδυνο τερατογένεσης.
- Η ασθενής κατανοεί την ανάγκη για αυστηρή παρακολούθηση σε μηνιαία βάση.
- Η ασθενής κατανοεί και αποδέχεται την ανάγκη για αποτελεσματική αντισύλληψη, χωρίς διακοπή, επί 1 μήνα πριν την έναρξη της θεραπείας, καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας και επί 1 μήνα μετά το τέλος της θεραπείας. Πρέπει να χρησιμοποιείται τουλάχιστον μία μέθοδος αντισύλληψης υψηλής αποτελεσματικότητας (δηλ. μία μορφή αντισύλληψης που είναι ανεξάρτητη από τον χρήστη) ή δύο συμπληρωματικές μορφές αντισύλληψης που εξαρτώνται από τον χρήστη.
- Θα πρέπει να αξιολογούνται οι επιμέρους περιστάσεις σε κάθε περίπτωση, όταν επιλέγεται η μέθοδος αντισύλληψης, συμπεριλαμβάνοντας την ασθενή στη συζήτηση, ώστε να διασφαλίζεται η συμμετοχή και η συμμόρφωσή της με τα επιλεγμένα μέτρα.
- Ακόμη και αν η ασθενής έχει αμηνόρροια, πρέπει να ακολουθήσει όλες τις συστάσεις περί αποτελεσματικής αντισύλληψης.
- Η ασθενής έχει ενημερωθεί και κατανοεί τις πιθανές συνέπειες μιας κύησης, καθώς και την ανάγκη να συμβουλευτεί γρήγορα γιατρό εάν υπάρχει πιθανότητα σύλληψης ή εάν υπάρχει ενδεχόμενο να είναι έγκυος.
- Η ασθενής κατανοεί την ανάγκη και δέχεται να υποβάλλεται τακτικά σε τεστ κύησης πριν από τη θεραπεία, ιδανικά σε μηνιαία βάση κατά τη διάρκεια της θεραπείας και 1 μήνα μετά τη διακοπή της θεραπείας.

- Η ασθενής έχει δηλώσει ότι κατανοεί τους κινδύνους και τις απαραίτητες προφυλάξεις που συνδέονται με τη χρήση της ισοτρετινοΐνης.

Αυτές οι συνθήκες αφορούν επίσης γυναίκες οι οποίες δεν είναι επί του παρόντος σεξουαλικά ενεργές, εκτός εάν ο συνταγογράφων γιατρός κρίνει ότι υπάρχουν αναμφισβήτητοι λόγοι που υποδεικνύουν ότι δεν υπάρχει κίνδυνος κύησης.

Ο συνταγογράφων γιατρός πρέπει να διασφαλίζει ότι:

- Η ασθενής συμμορφώνεται με τις συνθήκες περί πρόληψης εγκυμοσύνης που αναφέρονται παραπάνω, συμπεριλαμβανομένης της επιβεβαίωσης ότι η ασθενείς έχει επαρκή επίπεδο κατανόησης.
- Η ασθενής έχει αποδεχτεί τις προαναφερόμενες συνθήκες.
- Η ασθενής κατανοεί ότι πρέπει να χρησιμοποιεί σε σταθερή βάση και σωστά μία μέθοδο αντισύλληψης υψηλής αποτελεσματικότητας (δηλ., μία μορφή αντισύλληψης που είναι ανεξάρτητη από τον χρήστη) ή δύο συμπληρωματικές μορφές αντισύλληψης που εξαρτώνται από τον χρήστη επί τουλάχιστον 1 μήνα πριν από την έναρξη της θεραπείας και να συνεχίζει τη χρήση αποτελεσματικής αντισύλληψης καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας και επί τουλάχιστον 1 μήνα μετά τη διακοπή της θεραπείας.
- Αρνητικά αποτελέσματα τεστ κύησης έχουν ληφθεί πριν από τη θεραπεία, κατά τη διάρκεια αυτής και 1 μήνα μετά το τέλος της θεραπείας. Οι ημερομηνίες και τα αποτελέσματα των τεστ κύησης πρέπει να καταγράφονται.

Εάν μια γυναίκα που λαμβάνει ισοτρετινοΐνη μείνει έγκυος, η θεραπεία πρέπει να διακόπτεται και η ασθενής πρέπει να παραπέμπεται σε γιατρό με εξειδίκευση ή εμπειρία στην τερατολογία για αξιολόγηση και λήψη συμβουλών.

Σε περίπτωση κύησης μετά τη διακοπή της θεραπείας, εξακολουθεί να υπάρχει κίνδυνος για βαριάς μορφής και σοβαρές διαμαρτίες διαπλάσεως του εμβρύου. Αυτός ο κίνδυνος παραμένει μέχρι να αποβληθεί πλήρως το προϊόν, το οποίο συμβαίνει εντός ενός μηνός μετά το τέλος της θεραπείας.

Αντισύλληψη

Οι γυναίκες ασθενείς πρέπει να λαμβάνουν διεξοδικές πληροφορίες σχετικά με την πρόληψη εγκυμοσύνης και να παραπέμπονται σε γιατρό για λήψη συμβουλών σχετικά με την αντισύλληψη, εάν δεν χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη. Εάν ο συνταγογράφων γιατρός δεν είναι σε θέση να παράσχει αυτές τις πληροφορίες, η ασθενής πρέπει να παραπέμπεται στον αρμόδιο επαγγελματία υγείας.

Ως ελάχιστη απαίτηση, οι γυναίκες ασθενείς σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν τουλάχιστον μία μέθοδο αντισύλληψης υψηλής αποτελεσματικότητας (δηλ., μία μορφή αντισύλληψης που είναι ανεξάρτητη από τον χρήστη) ή δύο συμπληρωματικές μορφές αντισύλληψης που εξαρτώνται από τον χρήστη. Η αντισύλληψη πρέπει να χρησιμοποιείται επί τουλάχιστον 1 μήνα πριν από την έναρξη της θεραπείας, καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας και να συνεχίζεται επί τουλάχιστον 1 μήνα μετά τη διακοπή της θεραπείας με το Isotretinoin/Baileul, ακόμη και σε ασθενείς με αμηνόρροια.

Σε κάθε περίπτωση κατά την επιλογή της μεθόδου αντισύλληψης, πρέπει να αξιολογούνται οι ιδιαίτερες συνθήκες με συμμετοχή της ασθενούς στη συζήτηση, ώστε να διασφαλιστεί η δέσμευση και η συμμόρφωσή της με τα επιλεγμένα μέτρα.

Τεστ κύησης

Σύμφωνα με την τοπική πρακτική, συνιστάται να διεξάγονται τεστ κύησης με ελάχιστη ευαισθησία 25 mIU/ml υπό ιατρική επίβλεψη, όπως περιγράφεται παρακάτω.

Πριν από την έναρξη της θεραπείας

Τουλάχιστον ένα μήνα μετά την έναρξη χρήσης αντισύλληψης από την ασθενή και σε σύντομο διάστημα (κατά προτίμηση λίγες ημέρες) πριν από την πρώτη συνταγή, η ασθενής πρέπει να υποβληθεί σε τεστ κύησης υπό ιατρική επίβλεψη. Αυτό το τεστ θα διασφαλίσει ότι η ασθενής δεν είναι έγκυος όταν ξεκινά τη θεραπεία με ισοτρετινοΐνη.

Επισκέψεις παρακολούθησης

Θα πρέπει να προγραμματίζονται επισκέψεις παρακολούθησης σε τακτά διαστήματα, ιδανικά κάθε μήνα. Η ανάγκη για επανάληψη των επιβλεπομένων από γιατρό τέστ κύησης κάθε μήνα θα καθορίζεται σύμφωνα με την τοπική πρακτική, λαμβάνοντας επίσης υπόψη τη σεξουαλική δραστηριότητα της ασθενούς, το πρόσφατο ιστορικό εμμηνορρυσίας (ακανόνιστη περίοδος, παράλειψη περιόδου ή αμηνόρροια) και τη μέθοδο αντισύλληψης. Εφόσον ενδείκνυται, θα πρέπει να πραγματοποιούνται επόμενα τεστ κύησης κατά την ημέρα της επίσκεψης συνταγογράφησης ή εντός 3 ημερών πριν από την επίσκεψη στον συνταγογράφο γιατρό.

Τέλος θεραπείας

Ένα μήνα μετά τη διακοπή της θεραπείας, οι γυναίκες πρέπει να υποβάλλονται σε ένα τελικό τεστ κύησης.

Περιορισμοί αναφορικά με τη συνταγογράφηση και τη διανομή

Για γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία, η διάρκεια της συνταγής του Isotretinoin/Baileul θα πρέπει να περιορίζεται ιδανικά στις 30 ημέρες, ώστε να υποστηρίζεται η τακτική επανεκτίμηση, συμπεριλαμβανομένου του τεστ κύησης και της παρακολούθησης. Ιδανικά το τεστ κύησης, η έκδοση της συνταγής και η διανομή του Isotretinoin/Baileul θα πρέπει να γίνονται την ίδια ημέρα. <Η διάθεση της ισοτρετινοΐνης θα πρέπει να έχει πραγματοποιηθεί το αργότερο εντός 7 ημερών μετά τη συνταγογράφηση (η εφαρμογή αυτού του όρου αποτελεί αρμοδιότητα των Εθνικών Αρμόδιων Αρχών).>

Αυτή η μηνιαία παρακολούθηση θα επιτρέψει να διασφαλιστεί ότι πραγματοποιούνται τακτικά τεστ κύησης και έλεγχοι και ότι η ασθενής δεν είναι έγκυος πριν από τη λήψη του επόμενου κύκλου της φαρμακευτικής αγωγής

Άνδρες ασθενείς

Τα διαθέσιμα δεδομένα δείχνουν ότι ο βαθμός της μητρικής έκθεσης από το σπέρμα ασθενών που λαμβάνουν ισοτρετινοΐνη, δεν είναι αρκετά μεγάλος ώστε να συσχετιστεί με την τερατογόνο δράση της ισοτρετινοΐνης. Στους άνδρες ασθενείς πρέπει να υπενθυμίζεται ότι δεν πρέπει να μοιράζονται το φάρμακό τους με κανέναν, ιδίως με γυναίκες.

Πρόσθετες προφυλάξεις

Οι ασθενείς πρέπει να λαμβάνουν οδηγίες ότι δεν πρέπει να δώσουν το φαρμακευτικό προϊόν σε άλλο άτομο και ότι πρέπει να επιστρέφουν τα μη χρησιμοποιημένα καψάκια στον φαρμακοποιό τους στο τέλος της θεραπείας.

Οι ασθενείς δεν πρέπει να δωρίζουν αίμα κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για 1 μήνα μετά τη διακοπή του Isotretinoin/Baileul, λόγω του δυνητικού κινδύνου για το έμβρυο σε περίπτωση μετάγγισης σε έγκυο γυναίκα.

Εκπαιδευτικό υλικό

Για να βοηθηθούν οι συνταγογράφοι γιατροί, οι φαρμακοποιοί και οι ασθενείς αναφορικά με την πρόληψη της έκθεσης του εμβρύου στο Isotretinoin/Baileul, ο Κάτοχος Αδείας Κυκλοφορίας θα παράσχει εκπαιδευτικό υλικό για την εμπέδωση των προειδοποιήσεων σχετικά με την τερατογόνο δράση του Isotretinoin/Baileul, καθώς και την παροχή συμβουλών για την αντισύλληψη πριν από την έναρξη της θεραπείας και καθοδήγησης σχετικά με την ανάγκη διεξαγωγής τεστ κύησης.

Ο γιατρός θα πρέπει να παράσχει σε όλους τους ασθενείς, άνδρες και γυναίκες, πλήρεις πληροφορίες σχετικά με τον κίνδυνο τερατογένεσης και τα αυστηρά μέτρα πρόληψης εγκυμοσύνης που αναφέρονται στο Πρόγραμμα Πρόληψης Κύησης.

Ψυχιατρικές διαταραχές

Σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με ισοτρετινοΐνη έχουν αναφερθεί κατάθλιψη, επιδεινωθείσα κατάθλιψη, άγχος, επιθετικές τάσεις, μεταβολές της διάθεσης, ψυχωσικά συμπτώματα και, πολύ σπάνια αυτοκτονικός ιδεασμός, απόπειρες αυτοκτονίας και αυτοκτονία (βλ. παράγραφο 4.8). 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, εάν είναι απαραίτητο. Εντούτοις, η διακοπή της ισοτρετινοΐνης μπορεί να μην αρκεί για την υποχώρηση των συμπτωμάτων και, ως εκ τούτου, μπορεί να απαιτείται περαιτέρω ψυχιατρική ή ψυχολογική αξιολόγηση.

Η ευαισθητοποίηση της οικογένειας ή των φίλων μπορεί να είναι χρήσιμη για τον εντοπισμό επιδείνωσης της ψυχικής υγείας.

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού

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

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

Πρέπει να αποφεύγεται η επιθετική απόξεση του δέρματος με χημικά και η θεραπεία του δέρματος με λέιζερ σε ασθενείς υπό ισοτρετινοΐνη 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 σε θεραπεία. Πρέπει να αποφεύγεται η αποτρίχωση με κερί σε ασθενείς υπό ισοτρετινοΐνη για διάστημα τουλάχιστον 6 μηνών μετά τη θεραπεία, λόγω του κινδύνου επιδερμικής εκκρίζωσης.

Πρέπει να αποφεύγεται η ταυτόχρονη χορήγηση ισοτρετινοΐνης, με τοπικούς κερατολυτικούς ή απολεπιστικούς παράγοντες για την αντιμετώπιση της ακμής, λόγω πιθανής αύξησης του τοπικού ερεθισμού (βλ. παράγραφο 4.5).

Οι ασθενείς πρέπει να λαμβάνουν συμβουλές ώστε να χρησιμοποιούν μία ενυδατική δερματική αλοιφή ή κρέμα και ένα μαλακτικό προϊόν για τα χείλη από την έναρξη της θεραπείας, καθώς το Isotretinoin/Baileul είναι πιθανό να προκαλέσει ξηροδερμία ή ξηρότητα των χειλιών.

Υπήρξαν αναφορές μετά την κυκλοφορία για σοβαρές δερματικές αντιδράσεις [π.χ. πολύμορφο ερύθημα (EM), σύνδρομο Stevens-Johnson (SJS) και τοξική επιδερμική νεκρόλυση (TEN)] που σχετίζονται με τη χρήση ισοτρετινοΐνης. Επειδή τα περιστατικά αυτά μπορεί να είναι δύσκολο να διακριθούν από άλλες δερματικές αντιδράσεις που μπορεί να εμφανιστούν (βλ. παράγραφο 4.8), οι ασθενείς πρέπει να ενημερώνονται για τα σημεία και τα συμπτώματα και να παρακολουθούνται στενά για σοβαρές δερματικές αντιδράσεις. Εάν υπάρχει υποψία σοβαρής δερματικής αντίδρασης, η θεραπεία με ισοτρετινοΐνη πρέπει να διακόπτεται.

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 σοβαρά περιστατικά αλλεργικής αγγειίτιδας, συχνά με πορφύρα (μώλωπες και κόκκινα μπαλώματα) των άκρων και με εξωδερματική συμμετοχή. Οι σοβαρές αλλεργικές αντιδράσεις επιβάλλουν διακοπή της θεραπείας και προσεκτική παρακολούθηση.

Isotretinoin/Baileul 40 mg: Ερυθρό της κοχενίλης A πονσό 4R. Μπορεί να προκαλέσει αλλεργικές αντιδράσεις.

Isotretinoin/Baileul 20 mg: Κίτρινο sunset FCF. Μπορεί να προκαλέσει αλλεργικές αντιδράσεις.

Οφθαλμικές διαταραχές

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

Έχει επίσης αναφερθεί περιορισμένη νυκτερινή όραση και η έναρξή της σε μερικούς ασθενείς ήταν αιφνίδια (βλ. παράγραφο 4.7). Οι ασθενείς που αντιμετωπίζουν δυσκολίες στην όραση πρέπει να παραπέμπονται για οφθαλμολογική γνωμάτευση από ειδικό. Μπορεί να είναι απαραίτητη η διακοπή του Isotretinoin/Baileul.

Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού

Σε ασθενείς που λαμβάνουν ισοτρετινοΐνη, ιδιαίτερα σε εκείνους που επιδίδονται σε έντονη σωματική δραστηριότητα έχει αναφερθεί μυαλγία, αρθραλγία και αυξημένες τιμές κρεατινοφωσφοκινάσης ορού (βλ. παράγραφο 4.8). Σε μερικές περιπτώσεις αυτό μπορεί να εξελιχθεί σε απειλητική για την ζωή ραβδομυόλυση.

Εχουν παρατηρηθεί οστικές μεταβολές, συμπεριλαμβανομένων της πρόωρης σύγκλεισης των επιφύσεων, της υπερόστωσης και της ασβεστοποίησης τενόντων και συνδέσμων μετά από χορήγηση πολύ υψηλών δόσεων για αρκετά χρόνια για τη θεραπεία διαταραχών της κερατινοποίησης. 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 περιστατικά καλοήθους ενδοκρανιακής υπέρτασης, ορισμένες από τις οποίες αφορούσαν την ταυτόχρονη χρήση τετρακυκλινών (βλ. παράγραφο 4.3 και παράγραφο 4.5). Τα σημεία και τα συμπτώματα της καλοήθους ενδοκρανιακής υπέρτασης περιλαμβάνουν κεφαλαλγία, ναυτία και έμετο, οπτικές διαταραχές και οίδημα της οπτικής θηλής. Οι ασθενείς που αναπτύσσουν καλοήθη ενδοκρανιακή υπέρταση πρέπει να διακόψουν αμέσως το Isotretinoin/Baileul.

Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων

Τα ηπατικά ένζυμα 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, σε περίπτωση επίμονης, κλινικώς σημαντικής αύξησης των επιπέδων των τρανσαμινασών, πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο μείωσης της δόσης ή διακοπής της θεραπείας.

Μειωμένη νεφρική λειτουργία

Η μειωμένη νεφρική λειτουργία και η νεφρική ανεπάρκεια δεν επηρεάζουν τη φαρμακοκινητική της ισοτρετινοΐνης. Κατά συνέπεια, το Isotretinoin/Baileul μπορεί να χορηγείται σε ασθενείς με μειωμένη νεφρική λειτουργία. Ωστόσο, συνιστάται οι ασθενείς να αρχίζουν με χαμηλή δόση και η δόση να τιτλοποιείται έως τη μέγιστη ανεκτή δόση (βλ. παράγραφο 4.2).

Μεταβολισμός λιπιδίων

Τα λιπίδια ορού (τιμές νηστείας) 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. 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 συσχετιστεί με αύξηση των επιπέδων των τριγλυκεριδίων στο πλάσμα. Το Isotretinoin/Baileul πρέπει να διακόπτεται σε περίπτωση που η υπερτριγλυκεριδαιμία δεν μπορεί να ελεγχθεί σε αποδεκτό επίπεδο ή εάν εμφανιστούν 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.

Διαταραχές του γαστρεντερικού

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, πρέπει να διακόπτουν αμέσως το Isotretinoin/Baileul.

Δυσανεξία στην φρουκτόζη

Το Isotretinoin/Baileul περιέχει σορβιτόλη. Ασθενείς με κληρονομική δυσανεξία στη φρουκτόζη (HFI) δεν πρέπει να λαμβάνουν αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

Ασθενείς υψηλού κινδύνου

Σε ασθενείς με διαβήτη, παχυσαρκία, αλκοολισμό ή διαταραχή του μεταβολισμού των λιπιδίων, οι οποίοι υποβάλλονται σε θεραπεία με το Isotretinoin/Baileul, μπορεί να απαιτούνται συχνότεροι έλεγχοι των τιμών λιπιδίων ορού και/ή γλυκόζης αίματος. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ισοτρετινοΐνη, έχουν αναφερθεί αυξημένα επίπεδα σακχάρου αίματος σε κατάσταση νηστείας, και έχουν διαγνωσθεί νέα περιστατικά διαβήτη.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

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

Έχουν αναφερθεί περιστατικά καλοήθους ενδοκρανιακής υπέρτασης (ψευδοόγκος εγκεφάλου) με την ταυτόχρονη χρήση ισοτρετινοΐνης και τετρακυκλινών. Κατά συνέπεια, πρέπει να αποφεύγεται η ταυτόχρονη θεραπεία με τετρακυκλίνες (βλ. παράγραφο 4.3 και παράγραφο 4.4).

Πρέπει να αποφεύγεται η ταυτόχρονη χορήγηση ισοτρετινοΐνης με τοπικούς κερατολυτικούς ή απολεπιστικούς παράγοντες για την αντιμετώπιση της ακμής λόγω πιθανής αύξησης του τοπικού ερεθισμού (βλ. παράγραφο 4.4).

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση:

Η κύηση αποτελεί απόλυτη αντένδειξη για τη θεραπεία με Isotretinoin/Baileul (βλ. παράγραφο 4.3). Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας και έως ένα μήνα μετά τη θεραπεία. Εάν παρόλας αυτές τις προφυλάξεις σημειωθεί κύηση κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Isotretinoin/Baileul ή στο μήνα που ακολουθεί, υπάρχει μεγάλος κίνδυνος πολύ βαριάς και σοβαρής δυσπλασίας του εμβρύου.

Οι εμβρυϊκές δυσμορφίες που σχετίζονται με την έκθεση στην ισοτρετινοΐνη περιλαμβάνουν ανωμαλίες του κεντρικού νευρικού συστήματος (υδροκέφαλος, δυσπλασία/ανωμαλίες της παρεγκεφαλίδας, μικροκεφαλία), δυσμορφία του προσώπου, λυκόστομα, διαμαρτίες του έξω ωτός (απουσία έξω ωτός, μικροί ή απόντες εξωτερικοί ακουστικοί πόροι), ανωμαλίες οφθαλμών (μικροφθαλμία), καρδιαγγειακές ανωμαλίες (δυσπλασίες του κώνου και του στελέχους της πνευμονικής αρτηρίας όπως τετραλογία Fallot, μετάθεση των μεγάλων αγγείων, ελλείμματα

διαφράγματος), ανωμαλία του θύμου αδένος και ανωμαλίες παραθυρεοειδών αδένων. Υπάρχει επίσης αυξημένος κίνδυνος αυτόματης αποβολής.

Εάν μια γυναίκα που λαμβάνει Isotretinoin/Baileul μείνει έγκυος, η θεραπεία πρέπει να διακόπτεται και η ασθενής πρέπει να παραπέμπεται σε γιατρό με εξειδίκευση ή εμπειρία στην τερατολογία για αξιολόγηση και λήψη συμβουλών.

Θηλασμός:

Η ισοτρετινοΐνη είναι σε μεγάλο βαθμό λιπόφιλη, συνεπώς η διέλευση της ισοτρετινοΐνης στο μητρικό γάλα είναι πολύ πιθανή. Λόγω της πιθανότητας ανεπιθύμητων ενεργειών στο παιδί που εκτίθεται μέσω του μητρικού γάλακτος, η χρήση ισοτρετινοΐνης αντενδείκνυται σε θηλάζουσες μητέρες (βλ. παράγραφο 4.3).

Γονιμότητα:

Η ισοτρετινοΐνη, σε θεραπευτικές δοσολογίες, δεν επηρεάζει τον αριθμό, την κινητικότητα και τη μορφολογία του σπέρματος και δεν θέτει σε κίνδυνο το σχηματισμό και την ανάπτυξη του εμβρύου εκ μέρους του άνδρα που λαμβάνει ισοτρετινοΐνη.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το Isotretinoin/Baileul θα μπορούσε ενδεχομένως να επηρεάσει την ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ισοτρετινοΐνη, έχουν παρουσιαστεί κάποια περιστατικά περιορισμένης νυκτερινής όρασης και σε σπάνιες περιπτώσεις επέμεναν μετά τη θεραπεία (βλ. παράγραφο 4.4 και παράγραφο 4.8). Δεδομένου ότι η έναρξη ήταν σε ορισμένους ασθενείς αιφνίδια, οι ασθενείς πρέπει να ενημερώνονται για το πιθανό αυτό πρόβλημα και να προειδοποιούνται ώστε να προσέχουν κατά την οδήγηση ή το χειρισμό μηχανημάτων.

Έχουν αναφερθεί πολύ σπάνια υπνηλία, ζάλη και διαταραχές της όρασης. Οι ασθενείς πρέπει να προειδοποιούνται ότι σε περίπτωση που παρουσιάσουν αυτές τις επιδράσεις, δεν πρέπει να οδηγούν, να χειρίζονται μηχανήματα ή να συμμετέχουν σε άλλες δραστηριότητες όπου τα συμπτώματα θα μπορούσαν να θέσουν τον εαυτό τους ή τους άλλους σε κίνδυνο.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

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

Κατάλογος των ανεπιθύμητων αντιδράσεων σε μορφή πίνακα

Η επίπτωση των ανεπιθύμητων αντιδράσεων που υπολογίστηκαν από συγκεντρωτικά δεδομένα κλινικών δοκιμών στις οποίες συμμετείχαν 824 ασθενείς και από δεδομένα μετά την κυκλοφορία, παρουσιάζονται στον παρακάτω πίνακα. Οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις παρατίθενται παρακάτω με βάση την κατηγορία οργανικού συστήματος (SOC) σύμφωνα με τη βάση δεδομένων MedDRA και τις κατηγορίες συχνότητας.

Οι κατηγορίες συχνότητας ορίζονται ως Πολύ συχνές ($\geq 1/10$), Συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), Όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), Σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), Πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$) και Μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας και κατηγορίας οργανικού συστήματος, οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Κατηγορία/Οργανικό σύστημα	Πολύ συχνές	Συχνές	Σπάνιες	Πολύ σπάνιες	Μη γνωστές*
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις				Gram θετική (βλεννογονοδερματική) βακτηριακή λοίμωξη	
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Θρομβοπενία, αναιμία, θρομβοκυττάρωση, ταχύτητα καθίζησης ερυθροκυττάρων αυξημένη	Ουδετεροπενία		Λεμφαδενοπάθεια	
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος			Αναφυλακτικές αντιδράσεις, υπερευαισθησία, αλλεργική δερματική αντίδραση		
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης				Σακχαρώδης διαβήτης, υπερουριχαιμία	
Ψυχιατρικές διαταραχές			Κατάθλιψη, επιδεινωθείσα κατάθλιψη, άγχος, επιθετικές τάσεις, μεταβολές της διάθεσης	Αυτοκτονία, απόπειρα αυτοκτονίας, αυτοκτονικός ιδεασμός, ψυχωσική διαταραχή, μη φυσιολογική συμπεριφορά	
Διαταραχές του νευρικού συστήματος		Κεφαλαλγία		Καλοήθης ενδοκρανιακή υπέρταση, σπασμοί, υπνηλία, ζάλη	
Οφθαλμικές διαταραχές	Βλεφαρίτιδα, επιπεφυκίτιδα, ξηροφθαλμία, ερεθισμός του οφθαλμού			Οίδημα της οπτικής θηλής (ως σημείο καλοήθους ενδοκρανιακής υπέρτασης), καταρράκτης, αχρωματοψία (ελλείμματα οπτικής αντίληψης χρωμάτων), δυσανεξία των φακών επαφής, θολερότητα του	

				κερατοειδούς, περιορισμένη νυκτερινή όραση, κερατοειδίτιδα, φωτοφοβία, διαταραχές της όρασης, θαμπή όραση	
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου				Έκπτωση της ακουστικής οξύτητας	
Αγγειακές διαταραχές				Αγγειίτιδα (για παράδειγμα κοκκιωμάτωση Wegener, αλλεργική αγγειίτιδα)	
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου		Ρινοφαρυγγίτιδα, επίσταξη, ξηρότητα ρινικού βλεννογόνου		Βρογχόσπασμος (ιδιαίτερα σε ασθενείς με άσθμα), βράγχος φωνής	
Διαταραχές του γαστρεντερικού				Φλεγμονώδης νόσος του εντέρου, κολίτιδα, ειλεΐτιδα, παγκρεατίτιδα, αιμορραγία του γαστρεντερικού σωλήνα, αιμορραγική διάρροια, ναυτία, ξηρότητα φάρυγγα (βλ. παράγραφο 4.4)	
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	Τρανσαμινάσες αυξημένες (βλ. παράγραφο 4.4)			Ηπατίτιδα	
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Κνησμός, εξάνθημα ερυθματώδες, δερματίτιδα, χειλίτιδα, ξηροδερμία, εντοπισμένη απολέπιση, ευθραυστότητα δέρματος (κίνδυνος τραύματος από τριβή)		Αλωπεκία	Κεραυνοβόλος ακμή, ακμή επιδεινωθείσα (αναζωπύρωση ακμής), ερύθημα (προσώπου), εξάνθημα, διαταραχή τριχοφυΐας, υπερτρίχωση, δυστροφία	Πολύμορφο ερύθημα, σύνδρομο Stevens-Johnson, τοξική επιδερμική νεκρόλυση

				όνυχα, παρουχία, αντίδραση από φωτοευαισθησί α, πυογόνο κοκκίωμα, υπέρχρωση δέρματος, εφίδρωση αυξημένη	
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Αρθραλγία, μυαλγία, οσφυαλγία (ιδιαίτερα σε παιδιά και εφήβους ασθενείς)			Αρθρίτιδα, ασβέσωση (ασβεστοποίηση συνδέσμων και τενόντων), πρόωρη σύγκλειση των επιφύσεων, εξόστωση, (υπερόστωση), οστική πυκνότητα μειωμένη, τενοντίτιδα	Ραβδομυόλυσ η
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών				Σπειραματονεφ ρίτιδα	
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού					Σεξουαλική δυσλειτουργία συμπεριλαμβα νομένης της στυτικής δυσλειτουργία ς και μειωμένης γενετήσιας ορμής, γυναικομαστί α, αιδοιοκολπική ξηρότητα
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης				Κοκκιώδης ιστός (αυξημένος σχηματισμός), αίσθημα κακουχίας	
Παρακλινικές εξετάσεις	Τριγλυκερίδια αίματος αυξημένα, υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη μειωμένη	Χοληστερόλη αίματος αυξημένη, γλυκόζη αίματος αυξημένη, αιματοουρία, πρωτεϊνουρία		Κρεατινοφωσφ οκινάση αίματος αυξημένη	

*δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες στον Εθνικό Οργανισμό Φαρμάκων, Μεσογείων 284 GR-15562 Χολαργός, Αθήνα, Τηλ: + 30 21 32040380/337, Φαξ: + 30 21 06549585, Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>.

4.9 Υπερδοσολογία

Η ισοτρετινοΐνη είναι ένα παράγωγο της βιταμίνης Α. Παρόλο που η οξεία τοξικότητα της ισοτρετινοΐνης είναι χαμηλή, σε περιπτώσεις ακούσιας υπερδοσολογίας μπορεί να εμφανισθούν σημεία υπερβιταμίνωσης Α. Οι εκδηλώσεις της οξείας τοξικότητας από βιταμίνη Α περιλαμβάνουν βαριάς μορφής κεφαλαλγία, ναυτία, ή έμετο, υπνηλία, ευερεθιστότητα και κνησμό. Τα σημεία και συμπτώματα της ακούσιας ή εκούσιας υπερδοσολογίας με την ισοτρετινοΐνη πιθανόν να είναι παρόμοια. Τα συμπτώματα αυτά αναμένεται να είναι αναστρέψιμα και να υποχωρούν χωρίς να απαιτείται θεραπεία.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Σκευάσματα κατά της ακμής, Ρετινοειδή για τη θεραπεία της ακμής, 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 την ιστολογικώς εξακριβωμένη μείωση του μεγέθους των σμηγματογόνων αδένων. Επιπλέον, έχει τεκμηριωθεί η δερματική αντιφλεγμονώδης δράση της ισοτρετινοΐνης.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Η υπερκερατινοποίηση της επιθηλιακής στοιβάδας της τριχοσμηγματογόνου μονάδας οδηγεί σε απόπτωση των κερατοκυττάρων στον πόρο και την έμφραξη του από την κερατίνη και το υπερβολικό σμήγμα. Ακολουθεί ο σχηματισμός φαγέσωρος και, σταδιακά, φλεγμονώδεις αλλοιώσεις. Η ισοτρετινοΐνη αναστέλλει τον πολλαπλασιασμό των σμηγματογόνων κυττάρων και φαίνεται ότι δρα στην ακμή ρυθμίζοντας εκ νέου το κανονικό πρόγραμμα διαφοροποίησης. Το σμήγμα είναι ένα κύριο υπόστρωμα για την ανάπτυξη του *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 είναι μεταβλητή και γραμμική ως προς τη δόση στο θεραπευτικό εύρος. Δεν έχει προσδιορισθεί η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα της ισοτρετινοΐνης, δεδομένου ότι η ουσία δεν είναι διαθέσιμη ως ενδοφλέβιο σκευάσμα για ανθρώπινη χρήση, η εξαγωγή όμως συμπερασμάτων από μελέτες σε σκύλους θα υποδείκνυε μία αρκετά χαμηλή και μεταβλητή συστηματική βιοδιαθεσιμότητα. Όταν η ισοτρετινοΐνη λαμβάνεται μαζί με τροφή, η βιοδιαθεσιμότητα διπλασιάζεται σε σύγκριση με τη λήψη της υπό συνθήκες νηστείας.

Κατανομή

Η ισοτρετινοΐνη δεσμεύεται εκτενώς με τις πρωτεΐνες του πλάσματος, κατά κύριο λόγο με τη λευκοματίνη (99,9%). Ο όγκος κατανομής της ισοτρετινοΐνης στον άνθρωπο δεν έχει προσδιορισθεί, δεδομένου ότι η ισοτρετινοΐνη δεν είναι διαθέσιμη ως ενδοφλέβιο σκεύασμα για ανθρώπινη χρήση. Στους ανθρώπους, υπάρχουν διαθέσιμες ελάχιστες πληροφορίες σχετικά με την κατανομή της ισοτρετινοΐνης στους ιστούς. Οι συγκεντρώσεις της ισοτρετινοΐνης στην επιδερμίδα αντιστοιχούν μόνο στο ήμισυ των συγκεντρώσεων στον ορό. Οι συγκεντρώσεις της ισοτρετινοΐνης στο πλάσμα είναι περίπου 1,7 φορές εκείνων στο ολικό αίμα, λόγω της χαμηλής διείσδυσης της ισοτρετινοΐνης στα ερυθροκύτταρα.

Βιομετασχηματισμός

Μετά την από στόματος χορήγηση της ισοτρετινοΐνης, έχουν ταυτοποιηθεί στο πλάσμα τρεις κύριοι μεταβολίτες: 4-οξο-ισοτρετινοΐνη, τρετινοΐνη (all-trans ρετινοϊκό οξύ) και 4-οξο-τρετινοΐνη. Οι μεταβολίτες αυτοί έχουν παρουσιάσει βιολογική δραστηριότητα σε αρκετές *in vitro* δοκιμασίες. Σε μία κλινική μελέτη καταδείχθηκε ότι η 4-οξο-ισοτρετινοΐνη διαθέτει σημαντική συνεισφορά στη δραστηριότητα της ισοτρετινοΐνης (μείωση του ρυθμού έκκρισης σμήγματος, παρά την απουσία επίδρασης στα επίπεδα ισοτρετινοΐνης και τρετινοΐνης στο πλάσμα). Άλλοι ήσσονος σημασίας μεταβολίτες περιλαμβάνουν συζευγμένα γλυκουρονίδια. Ο κύριος μεταβολίτης είναι η 4-οξο-ισοτρετινοΐνη, οι συγκεντρώσεις της οποίας στο πλάσμα σε 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 το 20-30% μίας δόσης ισοτρετινοΐνης μεταβολίζεται μέσω ισομερίωσης.

Η εντεροηπατική κυκλοφορία μπορεί να διαδραματίζει 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 φαίνεται 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, ο χρόνος ημίσειας ζωής τελικής αποβολής του αμετάβλητου φαρμάκου σε ασθενείς με ακμή έχει διάμεση τιμή 19 ώρες. Ο χρόνος ημίσειας ζωής της τελικής αποβολής της 4-οξο-ισοτρετινοΐνης είναι μεγαλύτερος, με διάμεση τιμή τις 29 ώρες.

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

Ηπατική δυσλειτουργία

Καθώς η ισοτρετινοΐνη αντενδείκνυται σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία, οι πληροφορίες για τις φαρμακοκινητικές ιδιότητες της ισοτρετινοΐνης σε αυτόν τον πληθυσμό ασθενών είναι περιορισμένες.

Νεφρική δυσλειτουργία

Η νεφρική ανεπάρκεια δεν περιορίζει σημαντικά την κάθαρση της ισοτρετινοΐνης ή της 4-οξο-ισοτρετινοΐνης από το πλάσμα.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Οξεία τοξικότητα

Η οξεία από στόματος τοξικότητα της ισοτρετινοΐνης προσδιορίστηκε σε διάφορα είδη ζώων. Η LD50 είναι περίπου 2000 mg/kg στα κουνέλια, περίπου 3000 mg/kg στους ποντικούς 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. Συνεπώς το φάσμα των ανεπιθύμητων ενεργειών της ισοτρετινοΐνης στα τρωκτικά προσομοιάζει πολύ εκείνο της βιταμίνης Α, χωρίς όμως να περιλαμβάνει τις εκτεταμένες ασβεστοποιήσεις ιστών και οργάνων που παρατηρούνται με τη βιταμίνη Α στον αρουραίο. Οι αλλοιώσεις των ηπατικών κυττάρων που παρατηρούνται με τη βιταμίνη Α δεν παρατηρήθηκαν με την ισοτρετινοΐνη.

Όλες οι παρατηρούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες του συνδρόμου υπερβιταμίνωσης Α ήταν αυτομάτως αναστρέψιμες μετά τη διακοπή της ισοτρετινοΐνης. Ακόμη και ζώα που υποβλήθηκαν σε πειράματα και βρίσκονταν σε κακή γενική κατάσταση είχαν σε μεγάλο βαθμό ανακάμψει εντός 1-2 εβδομάδων.

Τερατογένεση

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

Λόγω της τερατογόνου δράσης της ισοτρετινοΐνης, υπάρχουν επιπτώσεις της θεραπείας με τη χορήγηση σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας (βλ. παράγραφο 4.3, παράγραφο 4.4 και παράγραφο 4.6).

Μεταλλαξιγένεση

Σε *in vitro* ή *in vivo* δοκιμασίες σε ζώα η ισοτρετινοΐνη δεν έχει αποδειχθεί μεταλλαξιγόνας.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

all-rac-αλφα-τοκοφερόλη οξική
έλαιο φυτικό υδρογονωμένο, τύπος II
έλαιο σόγιας υδρογονωμένο
κηρός κίτρινος
έλαιο σόγιας εξευγενισμένο
ζελατίνη
γλυκερόλη
διάλυμα σορβιτόλης μερικώς αφυδατωμένο
τιτανίου διοξείδιο (E-171)
ύδωρ κεκαθαρμένο

40 mg: μπλέ πατεντέ V (E-131)
ερυθρό της κοχενίλης Α πονσώ 4R (E-124).

20mg: κίτρινο sunset FCF (E-110).

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε σε θερμοκρασία μικρότερη των 25°C. Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία και διατηρείτε τη συσκευασία κυψέλης (blister) στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Συσκευασίες κυψέλης από πορτοκαλί PVC/TE/PVdC/φύλλο αλουμινίου.

20 mg μαλακά καψάκια

Μεγέθη συσκευασίας: 30, 50, 60 και 100 καψάκια

40 mg μαλακά καψάκια

Μεγέθη συσκευασίας: 30 καψάκια

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Laboratoires Bailleul S.A.
10-12 Avenue Pasteur
L-2310 Λουξεμβούργο

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

[MM/EEEE]