

VALMISTEYHTEENVETO

▼ Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti uutta turvallisuutta koskevaa tietoa. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Isotretinoin Actavis 10 mg, kapseli, pehmeä
Isotretinoin Actavis 20 mg, kapseli, pehmeä

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi pehmeä kapseli sisältää 10 mg isotretinoiinia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

10 mg:n kapseli sisältää 140,5 mg soijaöljyä, 5,3 mg sorbitolia (E420) (kuivapainon perusteella) ja 0,0026 mg kokkeniilipunaista A (E124).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

Yksi pehmeä kapseli sisältää 20 mg isotretinoiinia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

20 mg:n kapseli sisältää 281 mg soijaöljyä, 17,0 mg sorbitolia (E420) (kuivapainon perusteella) ja 0,336 mg kokkeniilipunaista A (E124).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kapseli, pehmeä.

Valmisteen kuvaus:

Isotretinoin Actavis 10 mg: Vaaleanvioletti, pitkänomainen, pehmeä liivatekapseli, joka sisältää keltaista/oranssia sameaa viskoosia nestettä.

Isotretinoin Actavis 20 mg: Punaruskea, pitkänomainen, pehmeä liivatekapseli, joka sisältää keltaista/oranssia sameaa viskoosia nestettä.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Vaikea, aikaisempaan asianmukaiseen systeemiseen antibioottihoitoon ja paikalliseen hoitoon reagoimaton akne, kuten nodulaarinen akne, *acne conglobata* tai akne, johon liittyy pysyvän arpeutumisen vaara.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Isotretinoiinia voivat määrätä ainoastaan erikoislääkärit tai heidän valvonnassaan toimivat lääkärit, joilla on kokemusta systeemisten retinoidien käytöstä vaikean aknen hoidossa. Lääkärin pitää ymmärtää isotretinoiinihoidon riskit ja tuntea hoidon seurantavaatimukset.

Aikuiset, mukaan lukien nuoret ja vanhuks

Isotretinoiinihoito aloitetaan annoksella 0,5 mg/kg/vrk. Vaste isotretinoiinihoidolle ja joidenkin haittavaikutusten ilmeneminen ovat annosriippuvaisia ja vaihtelevat potilaskohtaisesti. Tämän vuoksi annoksen säätäminen yksilöllisesti on välttämätöntä hoidon aikana. Suurimmalle osalle potilaista sopiva annos on 0,5 – 1,0 mg/kg.

Taudin oireiden pitkäaikaisen lievenemisen ja taudin uusiutumisen on todettu olevan riippuvaisia pikemmin kokonaisannoksesta kuin pelkästään hoidon kestosta tai päivittäisestä annoksesta. On osoitettu, ettei 120 – 150 mg/kg kumulatiivisen annoksen yltävistä annoksista ole todellista lisähyötyä. Hoidon kesto määräytyy päivittäisen annoksen mukaan. 16 – 24 viikon hoito on normaalisti riittävä oireiden lievittymiseksi.

Suurimmalle osalle potilaista yksi hoitokertaa riittää aknen parantamiseen. Jos akne selvästi uusiutuu, voidaan harkita hoidon uusimista samalla päivittäisellä annoksella ja kumulatiivisella kokonaisannoksella. Aknen paraneminen jatkuu usein jopa kahdeksan viikon ajan hoidon lopettamisen jälkeen, eikä hoidon uusimista tulisi harkita ennen tämän ajanjakson päättymistä.

Potilaat, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta

Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoito tulisi aloittaa suositeltua annosta alhaisemmalla annoksella (esim. 10 mg/vrk). Annosta nostetaan myöhemmin korkeintaan annokseen 1 mg/kg/vrk tai kunnes suurin potilaan sietämä annos on saavutettu (ks. kohta 4.4).

Pediatriset potilaat

Isotretinoiinia ei ole tarkoitettu ennen puberteetti-ikää ilmenevän aknen hoitoon, eikä sitä suositella alle 12-vuotiaille potilaille.

Potilaat, jotka eivät siedä suositeltua annosta

Potilaille, jotka eivät siedä suositeltua annosta, lääkitystä voidaan pienemmällä annoksella, jolloin hoidon keston oltava pidempi. Tällöin taudin uusiutumisen riski kasvaa. Lääkehoidon enimmäistehon saavuttamiseksi hoitoa pitäisi tavallisesti jatkaa suurimmalla siedetyllä annoksella.

Antotapa

Kapselit otetaan ruokailun yhteydessä kerran tai kaksi kertaa vuorokaudessa.

4.3 Vasta-aiheet

Isotretinoiini on vasta-aiheista naisilla, jotka ovat raskaana tai imettävät (ks. kohta 4.6.).

Isotretinoiini on vasta-aiheinen myös hedelmällisessä iässä olevilla naisilla, elleivät kaikki Raskaudenehkäisyohjelmassa mainitut edellytykset täyty (ks. kohta 4.4).

Isotretinoiini on myös vasta-aiheinen potilailla, jotka ovat yliherkkiä isotretinoiinille tai jollekin valmisteen apuaineelle.

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille. Isotretinoin Actavis sisältää puhdistettua soijaöljyä ja osittain hydrattua soijaöljyä. Siten Isotretinoin Actavis on vasta-aiheinen potilaille, jotka ovat allergisia maapähkinälle tai soijalle.

Isotretinoiini on lisäksi vasta-aiheinen potilailla, joilla on

- Maksan vajaatoiminta
- Huomattavasti kohonneen veren lipidiarvot
- A-vitamiinimyrkytys

- Samanaikainen tetrasykliinilääkitys (ks. kohta 4.5)

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Teratogeenisuus

Isotretinoin Actavis on ihmiselle erittäin teratogeeninen ja aiheuttaa hyvin yleisesti vaikeita ja henkeä uhkaavia synnynnäisiä kehityshäiriöitä.

Isotretinoin Actavis on ehdottoman vasta-aiheinen

- Raskaana oleville naisille
- Naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, elleivät kaikki raskaudenehkäisyohjelman ehdot täyty

Raskaudenehkäisyohjelma

Tämä lääkevalmiste on TERATOGEENINEN.

Isotretinoiini on vasta-aiheinen naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, elleivät kaikki seuraavat raskaudenehkäisyohjelman ehdot täyty:

- Naisella on vaikea, aikaisempaan asianmukaiseen systeemiseen antibioottihoitoon ja paikalliseen hoitoon reagoimaton akne, kuten nodulaarinen akne, *acne conglobata* tai akne, johon liittyy pysyvän arpeutumisen vaara (ks. kohta 4.1. ”Käyttöaiheet”)
- Raskaaksi tulon mahdollisuus on arvioitava jokaisen naispotilaan kohdalla.
- Nainen ymmärtää teratogeenisen riskin.
- Nainen ymmärtää tiukan, kuukausittaisen seurannan tarpeen.
- Nainen ymmärtää tehokkaan ehkäisyn tarpeen ja suostuu käyttämään tehokasta ehkäisymenetelmää keskeytyksettä 1 kuukauden ajan ennen hoidon aloittamista, koko hoidon ajan ja 1 kuukauden ajan hoidon päätyttyä. Käytössä on oltava vähintään yksi erittäin tehokas ehkäisymenetelmä (käyttäjistä riippumaton menetelmä) tai kaksi toisiaan täydentävää, käyttäjistä riippuvaista ehkäisymenetelmää.
- Ehkäisymenetelmästä päätettäessä naisen tilanne on arvioitava aina yksilöllisesti ja hänet on otettava mukaan päätöksentekoon, jotta hän sitoutuisi valitun ehkäisymenetelmän käyttöön.
- Naisen on noudatettava kaikkia tehokasta ehkäisyä koskevia ohjeita, vaikka hänellä ei olisi kuukautisia.
- Naiselle on kerrottu ymmärrettävästi raskauden mahdollisista seurauksista ja siitä, että hänen on otettava viipymättä yhteys lääkäriin, mikäli raskauden riski on olemassa tai hän saattaa olla raskaana.
- Nainen ymmärtää säännöllisten raskaustestien tarpeen ja suostuu niihin ennen hoidon aloitusta, mieluiten kuukausittain hoidon aikana ja 1 kuukauden kuluttua hoidon päättymisestä.
- Nainen vahvistaa ymmärtäneensä isotretinoiinin käyttöön liittyvät vaarat ja tarpeelliset varotoimenpiteet.

Nämä ehdot koskevat myös naisia, jotka eivät ole seksuaalisesti aktiivisia, paitsi jos lääkkeen määrääjän mielestä on olemassa painavia syitä, joiden perusteella raskauden riskiä ei ole.

Lääkkeen määrääjän on varmistettava seuraavat asiat:

- Potilas noudattaa edellä lueteltuja ehkäisyohjeita ja vahvistaa ymmärtäneensä ne riittävän hyvin.
- Potilas on hyväksynyt edellä luetellut ehdot.
- Potilas ymmärtää, että hänen on käytettävä keskeytyksettä ja oikealla tavalla yhtä erittäin tehokasta ehkäisymenetelmää (käyttäjistä riippumatonta menetelmää) tai kahta toisiaan täydentävää, käyttäjistä riippuvaista ehkäisymenetelmää vähintään 1 kuukauden ajan ennen hoidon aloittamista, koko hoidon ajan ja vähintään 1 kuukauden ajan hoidon päätyttyä.
- Raskaustestin on oltava negatiivinen ennen hoidon aloittamista, hoidon aikana ja 1 kuukauden kuluttua hoidon päättymisestä. Raskaustestien päivämäärät ja tulokset on dokumentoitava.

Jos potilas tulee raskaaksi isotretinoiinin käytön aikana, hoito on lopetettava ja potilas ohjattava teratologiaan erikoistuneelle tai siihen perehtyneelle lääkärille arviointia ja neuvontaa varten.

Jos potilas tulee raskaaksi hoidon päätyttyä, vaikeiden ja vakavien sikiöpämuodostumien riski on yhä mahdollinen. Riski on olemassa, kunnes valmiste on poistunut elimistöstä kokonaan eli kuukauden kuluessa hoidon päättymisestä.

Ehkäisy

Naispotilaalle on annettava perusteelliset tiedot raskauden ehkäisystä, ja hänet on ohjattava ehkäisyneuvontaan, mikäli hän ei käytä tehokasta ehkäisyä. Jos lääkkeen määräävä lääkäri ei pysty näitä tietoja antamaan, potilas on ohjattava asianmukaiselle terveydenhuollon ammattilaiselle.

Mikäli naispotilas voi tulla raskaaksi, hänen on käytettävä vähintään yhtä erittäin tehokasta ehkäisymenetelmää (käyttäjistä riippumatonta menetelmää) tai kahta toisiaan täydentävää, käyttäjistä riippuvaista ehkäisymenetelmää. Ehkäisyä on käytettävä vähintään 1 kuukauden ajan ennen hoidon aloittamista, koko hoidon ajan ja vähintään 1 kuukauden ajan isotretinoinihoidon päättymisestä. Tämä koskee myös potilaita, joilla ei ole kuukautisia.

Ehkäisymenetelmästä päätettäessä naisen tilanne on arvioitava aina yksilöllisesti ja hänet on otettava mukaan päätöksentekoon, jotta hän sitoutuisi valitun ehkäisymenetelmän käyttöön.

Raskaustestit

Paikallisen käytännön mukaan suositellaan terveydenhuoltohenkilöstön valvonnassa tehtäviä raskaustestejä (minimiherkkyys 25 mIU/ml) seuraavasti:

Ennen hoidon aloittamista

Potilaalle on tehtävä terveydenhuoltohenkilöstön valvonnassa raskaustesti vähintään kuukauden kuluttua ehkäisymenetelmän käytön aloittamisesta ja juuri ennen (mieluiten muutama vuorokausi ennen) lääkkeen määräämistä. Näin varmistetaan, ettei potilas ole raskaana aloittaessaan isotretinoonilääkityksen.

Seurantakäynnit

Seurantakäyntejä on järjestettävä säännöllisesti, mieluiten kuukausittain. Kuukausittaisten terveydenhuoltohenkilöstön valvonnassa tehtävien raskaustestien tarve on arvioitava paikallisen käytännön mukaisesti ottaen huomioon potilaan seksuaalisen aktiivisuuden, ehkäisymenetelmän ja lähiajan kuukautisanamneesi (poikkeavat kuukautiset, poisjääneet kuukautiset tai kuukautisten puuttuminen). Mikäli seurantatestit ovat tarpeen, on ne tehtävä reseptin uusimiskäynnin yhteydessä tai enintään 3 vuorokautta ennen käyntiä.

Hoidon lopetus

Naisille on tehtävä vielä yksi raskaustesti 1 kuukauden kuluttua hoidon päättymisestä.

Määräys- ja toimittamisrajoitukset

Naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, Isotretinoin Actavis -valmistetta on hyvä määrätä kerrallaan enintään 30 vuorokaudeksi, jotta säännöllinen seuranta raskaustesteineen toteutuisi. Ihanteellisessa tilanteessa raskaustestin tekeminen, valmisteen määrääminen ja Isotretinoin Actavis -valmisteen toimittaminen tapahtuvat samana päivänä.

Kuukausittaisen seurannan ansiosta varmistetaan raskaustestien ja seurannan säännöllisyys ja se, ettei potilas ole raskaana ennen seuraavaa lääkkeenottojaksoa.

Miespotilaat

Saatavilla olevan tiedon mukaan odottavan äidin altistus Isotretinoin Actavis -valmistetta saavan miehen siemennesteen kautta ei ole riittävä, jotta se aiheuttaisi teratogeenisuutta.

Miespotilaita on muistutettava siitä, etteivät he saa antaa lääkettään kenellekään muulle, etenkin naisille.

Muut varotoimet

Potilaita on muistutettava siitä, etteivät he saa missään tapauksessa antaa tätä lääkevalmistetta kenellekään muulle ja että kaikki käyttämättä jääneet kapselit on palautettava apteekkiin hoidon päätyttyä.

Potilaat eivät saa luovuttaa verta isotretinoinihoidon aikana eivätkä kuukauteen hoidon päättymisen jälkeen, sillä sikiövaurioiden riski on olemassa, jos verensiirron saaja on raskaana.

Koulutusmateriaali

Auttaakseen lääkäreitä, apteekkihenkilökuntaa ja potilaita välttämään sikiön altistumista isotretinoinille myyntiluvan haltija laatii koulutusmateriaalia. Koulutusmateriaali on laadittu isotretinoinin teratogeenisuutta koskevien varoitusten tehostamiseksi, ja siinä neuvotaan ehkäisystä ennen hoidon aloittamista sekä annetaan ohjeita raskaustestien tarpeellisuudesta.

Lääkäriin on annettava kaikille potilaille (sekä miehille että naisille) perusteelliset tiedot teratogeenisuusriskistä sekä raskaudentehostusohjelmassa määritellyistä tiukoista ehkäisyvaatimuksista.

Psyykkiset häiriöt

Isotretinoinihoitoa saaneilla potilailla on ilmoitettu masennusta, masennuksen pahenemista, ahdistuneisuutta, taipumusta aggressiivisuuteen, mielialan vaihtelua, psykoottisia oireita ja hyvin harvinaisissa tapauksissa itsemurha-ajatuksia, itsemurhayrityksiä ja itsemurhia (ks. kohta 4.8). Erityistä varovaisuutta on noudatettava potilailla, joilla on ollut masennusta, ja kaikkia potilaita on seurattava masennusoireiden varalta ja heidät on tarvittaessa ohjattava asianmukaiseen hoitoon. Isotretinoinihoidon lopettaminen ei kuitenkaan välttämättä lievitä oireita riittävästi, ja siksi tarkemmat psykiatriset tai psykologiset arvioinnit voivat olla tarpeen.

Perheen ja ystävien tietoisuus asiasta voi olla hyödyksi mahdollisen mielenterveysongelman havaitsemisessa.

Ihon ja ihonalaiskerrosten häiriöt

Hoidon aloitusvaiheessa tapahtuu joskus akuuttia taudin pahenemista, joka laantuu hoidon jatkuessa yleensä 7–10 päivän kuluessa. Annoksen säätö ei yleensä ole tarpeen.

Altistusta voimakkaalle auringonvalolle tai UV-säteilylle tulee välttää. Mahdollisen altistuksen yhteydessä on käytettävä vähintään suojakertoimella 15 varustettuja aurinkosuojatuotteita.

Aggressiivista kemiallista dermabraasiota ja ihoon kohdistuvaa laserhoito on vältettävä isotretinoinihoidon aikana ja 5–6 kuukauden aikana hoidon lopettamisen jälkeen, sillä toimenpide voi tällöin aiheuttaa hypertrofista arpeutumista epätyypillisillä alueilla ja harvemmin tulehduksen jälkeistä hyper- tai hypopigmentaatiota hoitoalueilla. Karvojen poistoa vahalla isotretinoinihoitoa aikana tai kuuden kuukauden sisällä hoidon päättymisestä pitää välttää, koska se voi aiheuttaa orvaskeden kuoriintumista.

Isotretinoinin kanssa samanaikaista keratolyttistä tai eksfoliativista aknen paikallishoitoa ei pidä käyttää, koska ihon paikallinen ärtyminen saattaa voimistua (ks. kohta 4.5).

Potilaita on neuvottava käyttämään kosteuttavaa voidetta tai emulsiovoidetta sekä huulivoidetta hoidon alusta alkaen, koska isotretinoini voi aiheuttaa ihon ja huulien kuivumista.

Lääkkeen markkinoille tulon jälkeen on isotretinoinin käytön yhteydessä raportoitu vaikeita ihoreaktioita (esim. erythema multiforme (EM), Stevens-Johnsonin oireyhtymä (SJS) ja toksinen epidermaalinen nekrolyysi (TEN)). Koska näitä reaktioita voi olla vaikeaa erottaa muista ihoreaktioista (ks. kohta 4.8), pitää potilasta neuvoa tarkkailemaan näihin reaktioihin liittyviä oireita ja merkkejä sekä seurata potilasta tarkkaan vaikeiden ihoreaktioiden varalta. Jos potilaalla epäillään vaikeaa ihoreaktiota, pitää isotretinoinihoito keskeyttää.

Allergiset reaktiot

Anafylaktisia reaktioita on raportoitu harvoin. Joissain tapauksissa anafylaktisia reaktioita on ilmennyt silloin, kun potilas on altistunut aikaisemmin paikallisesti käytetyille retinoideille. Allergisia ihoreaktioita on

raportoitu harvoin. Vakavaa allergista vaskuliittia, johon usein on liittynyt purppuraa (mustelmia ja punaisia läikkeitä) raajoissa ja vaskuliittia muuallakin kuin ihossa, on raportoitu. Vakavat allergiset reaktiot edellyttävät hoidon keskeyttämistä ja huolellista potilaan tilan seuranta.

Silmät

Silmien kuivuminen, sarveiskalvon samentumat, hämäränäön heikentyminen ja sarveiskalvotulehdus ovat yleensä lääkityksen loputtua korjaantuvia hättävää vaikutuksia. Silmien kuivumista voi estää käyttämällä mietoja silmävoidetta tai silmää kosteuttavia tippoja. Piilolinssit voivat hoidon aikana aiheuttaa silmä-ärsytystä, minkä vuoksi niiden asemesta on käytettävä silmälasia.

Hämäränäön heikentyminen on joissain tapauksissa ilmaantunut nopeasti (ks. kohta 4.7). Jos näkökyvyssä todetaan heikkenemistä, potilas tulisi ohjata silmä lääkäriin tutkimuksiin. Isotretinoiini lääkityksen lopettaminen voi olla välttämätöntä.

Tuki- ja liikuntaelimestön, sidekudosten ja luuston häiriöt

Lihaskipuja, nivelkipuja ja kohonneita seerumin kreatiinifosfokinaasiarvoja on todettu isotretinoiini lääkityksellä olleilla potilailla, erityisesti niillä, jotka harrastavat pontevaa liikuntaa (ks. kohta 4.8.).

Luumuutoksia on havaittu useiden vuosien korkeiden annosten käytön jälkeen hoidettaessa keratinisaatiohäiriöitä. Luumuutoksiin ovat kuuluneet ennen aikainen epifyysilevyjen sulkeutuminen, luun liikakasvu ja jänteiden sekä nivelsiteiden kalkkiutumisen. Näissä tapauksissa annostasot, hoidon kesto ja kokonaisannos ovat yleensä ylittäneet selvästi aknen hoidossa suositellut rajat.

Hyvänlaatuinen kallonsisäisen paineen nousu

Joitakin hyvänlaatuisia kallonsisäisen paineen nousuja on todettu. Jotkut näistä tapauksista liittyivät tetrasykliinien samanaikaiseen käyttöön (ks. kohdat 4.3 ja 4.5). Hyvänlaatuisen kallonsisäisen paineen nousun oireita ovat päänsärky, pahoinvointi ja oksentelu, näkökyvyn häiriöt ja näköhermon nystyn turvotus. Kun hyvänlaatuisen kallonsisäisen paineen nousu havaitaan, isotretinoiini lääkitys on keskeytettävä välittömästi.

Maksa- ja sappihäiriöt

Maksaentsyymi arvot tulee tutkia ennen hoidon alkua, ensimmäisen hoitokuukauden jälkeen sekä hoidon aikana säännöllisesti kolmen kuukauden välein, ellei vieläkin tiheämpi seuranta ole kliinisesti tarpeellisista. Lyhytaikaista ja korjaantuvaa maksan transaminaasiarvojen nousua on raportoitu. Useissa tapauksissa nämä muutokset ovat olleet normaalirajojen sisällä, ja pitoisuudet ovat palautuneet lähtötasolleen hoidon aikana. Jos transaminaasipitoisuudet kuitenkin kohoavat pysyvästi normaaliarvoista, on annoksen pienentämistä tai hoidon keskeyttämistä harkittava.

Munuaisten vajaatoiminta

Heikentynyt munuaisten toiminta ja munuaisten vajaatoiminta eivät vaikuta isotretinoiiniin farmakokinetiikkaan. Isotretinoiinia voidaan antaa munuaisten vajaatoiminnasta kärsiville potilaille. On kuitenkin suositeltavaa aloittaa hoito pienellä annoksella ja titrata annos suurimpaan siedettyyn annokseen (ks. kohta 4.2).

Rasva-aineenvaihdunta

Seerumin rasva-arvot (paastoarvot) tulee tutkia ennen hoidon alkua, ensimmäisen hoitokuukauden jälkeen ja hoidon aikana säännöllisesti kolmen kuukauden välein, ellei tiheämpi seuranta ole kliinisesti aiheellista. Seerumin rasva-arvot palautuvat yleensä normaaleiksi annoksen pienentämisen myötä tai hoidon keskeyttämisen jälkeen. Seerumin rasva-arvot voivat korjaantua myös ruokavalioon liittyvien muutosten avulla.

Isotretinoiinihoitoon on liittynyt plasman triglyseridiarvojen kohoamista. Isotretinoiinihoito on keskeytettävä, mikäli hypertriglyseridemiassa triglyseridien arvoja ei pystytä pitämään hyväksyttävällä

tasolla tai pankreatiitin oireita esiintyy (ks. kohta 4.8). Arvoihin, jotka ylittävät 800 mg/dl tai 9 mmol/l, on joskus liittynyt akuuttia pankreatiittia, joka voi johtaa kuolemaan.

Ruoansulatuskanavan häiriöt

Isotretinoiiniin on liittynyt tulehduksellisia suolistosairauksia (mukaan lukien paikallinen ileiitti) potilailla, joilla ei aiemmin ole ilmennyt suolistosairauksia. Vaikeaa (veristä) ripulia kokevien potilaiden olisi välittömästi lopetettava isotretinoiinilääkityksensä.

Riskipotilaat

Diabeetikoilla, lihavilla potilailla, alkoholisteilla tai potilailla, joilla on rasva-aineenvaihdunnan häiriötä, saattaa seerumin rasva-arvojen ja/tai glukoosiarvojen tiheä mittaaminen olla tarpeen. Suurentuneita veren paastosokeriarvoja on todettu ja uusia diabetestapauksia diagnosoitu isotretinoinihoidon aikana.

Tiettyihin apuaineisiin liittyvät varoitukset

Isotretinoini Actavis -kapselit sisältävät soijaöljyä, joten potilaiden, jotka ovat allergisia soijalle tai maapähkinöille, ei tulisi käyttää isotretinoini kapsleita.

Väriaine, kokkeniilipunaainen A (E124) voi aiheuttaa allergisia reaktioita.

Yksi 10 mg:n kapseli sisältää 5,3 mg sorbitolia (E420) (kuivapainon perusteella) ja yksi 20 mg:n kapseli sisältää 17,0 mg sorbitolia (E420) (kuivapainon perusteella).

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Samanaikaista isotretinoini- ja A-vitamiinihoitoa tulee välttää A-vitamiinimyrkytysriskin takia.

Isotretinoiniin ja tetrasykliinien samanaikaisen käytön yhteydessä on raportoitu hyvänlaatuista kallon sisäisen paineen nousua (*pseudotumor cerebri*). Tetrasykliinien yhdistämistä isotretinoinihoitoon on siksi vältettävä (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Isotretinoiniin kanssa ei pidä käyttää samanaikaista keratolyttistä tai eksfoliativista aknen paikallishoitoa, koska ihon paikallinen ärtyminen saattaa voimistua (ks. kohta 4.4).

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Raskaus on ehdoton vasta-aihe isotretinoinihoidolle (ks. kohta 4.3). Mikäli raskaus alkaa varotoimista huolimatta isotretinoinihoidon aikana tai kuukauden sisällä hoidon lopettamisesta, hyvin vaikeiden ja vakavien sikiön epämuodostumien vaara on suuri.

Isotretinoini-altistukseen liittyvät sikiön epämuodostumat voivat olla keskushermoston poikkeavuuksia (vesipää, aivojen epämuodostuma/poikkeavuutta, pienipäisyyttä), kasvojen epämuodostumia, suulakihalkio, ulkokorvan epämuodostumia (korvalehden puuttuminen, pienet tai puuttuvat korvakäytävät), silmän epämuodostumia (pienisilmäisyyttä), kardiovaskulaarisia epämuodostumia (sydämen keskikrakenteen epämuodostumia, kuten Fallot'n tetralogia, valtasuonten transpositio, väliseinien aukot), kateenkorvan ja lisäkilpirauhasen epämuodostumia. Keskenmenojen määrä on myös lisääntynyt.

Jos raskaus todetaan naisella, joka on käyttänyt isotretinoinia, hoito on lopettava. Potilas on ohjattava teratogeenisuuteen perehtyneelle lääkärille tilanteen arvioimiseksi.

Imetys

Isotretinoini on erittäin rasvaliukoinen molekyyli, joten sen kulkeutuminen äidinmaitoon on hyvin todennäköistä. Mahdollisten imeväiseen äidinmaidon kautta kohdistuvien haittavaikutusten takia isotretinoiniin käyttö on vasta-aiheista imettävillä äideillä.

Hedelmällisyys

Hoitoannoksina annettu isotretinoiini ei vaikuta siittiöiden lukumäärään, liikkuvuuteen tai rakenteeseen eikä miehen käyttämä isotretinoiini vaarana sikiön muodostumista tai kehittymistä.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Isotretinoiinihoidon aikana on havaittu tapauksia, joissa hämäränäkökyky on heikentynyt ja joissain harvoissa tapauksissa oire on jatkunut vielä hoidon lopettamisen jälkeen (ks. kohdat 4.4 ja 4.8). Koska haittavaikutus on ilmaantunut joillakin potilailla äkisti, olisi tästä kerrottava potilaille ja varoitettava heitä olemaan varuillaan ajaessaan autoa tai käyttäessään koneita.

Hyvin harvinaisissa tapauksissa on raportoitu uneliaisuutta, huimausta ja näköhäiriöitä. Potilaille on kerrottava, että mikäli heillä on jotain näistä oireista, he eivät saa ajaa, käyttää koneita tai osallistua mihinkään muuhun sellaiseen toimintaan, jossa oireet voisivat muodostaa riskin heidän omalle tai muiden turvallisuudelle.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Jotkin haittavaikutuksista ovat annoksesta riippuvaisia. Useimmat haittavaikutukset poistuvat hoidon lopettamisen jälkeen. Jotkin haittavaikutuksista saattavat kuitenkin jatkua vielä hoidon lopettamisen jälkeen. Seuraavat haittavaikutukset ovat isotretinoiinihoidon aikana raportoiduista haittavaikutuksista yleisimpiä: ihon kuivuminen, limakalvojen kuivuus, esim. huulten kuivuus, huulitulehdus, nenän limakalvon kuivuus (nenäverenvuoto) ja silmien kuivuus (konjunktiviitti).

Taulukoitu luettelo haittavaikutuksista

Alla olevassa taulukossa esitetään haittavaikutusten ilmaantuvuus perustuen 824 potilasta käsittäneiden kliinisten tutkimusten yhdistettyihin tietoihin ja markkinoille tulon jälkeen saatuihin tietoihin.

Haittavaikutukset esitetään MedDRA:n elinjärjestelmäluokan ja esiintymistiheyden mukaan. Esiintyvyydet on luokiteltu seuraavasti: Hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

<i>Infektiot:</i>	
Hyvin harvinainen	Gram-positiivinen (ihon tai limakalvojen) bakteeri-infektio
<i>Veri ja imukudos:</i>	
Hyvin yleinen	Anemia, kohonnut lasko, trombosytopenia, trombosytoosi
Yleinen	Neutropenia
Hyvin harvinainen	Imusolmuketurvotus
<i>Immuunijärjestelmä:</i>	
Harvinainen	Allergiset ihoreaktiot, anafylaktiset reaktiot, yliherkkyys
<i>Aineenvaihdunta ja ravitsemus:</i>	
Hyvin harvinainen	Diabetes, hyperurikemia (veren virtsahapon runsaus)
<i>Psykkiset häiriöt:</i>	
Harvinainen	Masennus, masennuksen paheneminen, taipumus aggressiivisuuteen, ahdistuneisuus, mielialan muutokset
Hyvin harvinainen	Itsemurha, itsemurhayritys, itsemurha-ajatukset, psykoottinen häiriö, poikkeava käytös
<i>Hermosto:</i>	
Yleinen	Päänsärky
Hyvin harvinainen	Hyvänlaatuinen kallonsisäisen paineen nousu, kouristukset, uneliaisuus, heitehuimaus
<i>Silmät:</i>	
Hyvin yleinen	Silmäluomien tulehdus, sidekalvon tulehdus, silmien

Hyvin harvinainen	kuivuminen, silmän ärsytys Sumentunut näkö, kaihi, värisokeus (häiriöt värinäössä), piilolinssien aiheuttama ärsytys, sarveiskalvon samentuminen, hämäränäön heikentyminen, sarveiskalvotulehdus, näköhermon nystyn turvotus (merkinä hyvänlaatuisesta kallonsisäisen paineen noususta), valoherkkyys, näköhäiriöt
<i>Kuulo ja tasapainoelin:</i> Hyvin harvinainen	Kuulon heikkeneminen
<i>Verisuonisto:</i> Hyvin harvinainen	Vaskuliitti (esim. Wegenerin granulomatoosi, allerginen vaskuliitti)
<i>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina:</i> Yleinen Hyvin harvinainen	Nenäverenvuoto, nenän kuivuus, nenänielun tulehdus Bronkospasmi (erityisesti potilailla, joilla on astma), käheys
<i>Ruoansulatuselimistö:</i> Hyvin harvinainen	Koliitti, ileiitti, kurkun kuivuus, ruoansulatuskanavan verenvuodot, veriripuli ja tulehduksellinen suolisairaus, pahoinvointi, pankreatiitti (ks. kohta 4.4)
<i>Maksa- ja sappi:</i> Hyvin yleinen Hyvin harvinainen	Transaminaasientsyymien nousu (ks. kohta 4.4) Hepatiitti
<i>Iho ja ihonalainen kudokset:</i> Hyvin yleinen Harvinainen Hyvin harvinainen Tuntematon	Huultulehdus, ihotulehdus, kuiva iho, paikallinen hilseily, kutina, ihottuma, hauras iho (lisääntynyt hankaumien riski) Hiustenlähtö <i>Acne fulminans</i> , vaikeutunut akne (punoittava akne), punoitus (kasvoissa), eksanteema, hiusongelmat, hirsutismi, kynnen dystrofia, kynsivallintulehdus, valoyliherkkyysreaktiot, pyogeeninen granulooma, ihon hyperpigmentaatio, lisääntynyt hikoilu. <i>Erythema multiforme</i> , Stevens-Johnsonin syndrooma, toksinen epidermaalinen nekrolyysi
<i>Luusto, lihakset ja sidekudos:</i> Hyvin yleinen Hyvin harvinainen	Nivelkipu, lihaskipu, selkäkipu (erityisesti lapsilla ja nuorilla potilailla) Niveltulehdus, kalsinoosi (nivelsiteiden ja jänteiden lakkeutumiset), epifyysilevyjen ennenaikainen sulkeutuminen, eksostoosi, (hyperostoosi), alentunut luuntiheys, jännetulehdus, rabdomyolyysi
<i>Munuaiset ja virtsatie:</i> Hyvin harvinainen	Munuaisherästäulehdus
<i>Sukupuolielimet ja rinnat</i> Tuntematon	Sukupuolitoimintojen häiriöt, mukaan lukien erektiohäiriöt ja heikentynyt sukupuolivietti
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat:</i> Hyvin harvinainen	Granulaatiokudoksen lisääntynyt muodostuminen, huono olo
<i>Tutkimukset:</i> Hyvin yleinen Yleinen Hyvin harvinainen	Kohonneet veren triglyseridiarvot, laskeneet HDL-arvot Kohonneet veren kolesteroliarvot, kohonneet verensokeriarvot, hematuria, proteinuria Kohonneet veren kreatiinifosfokinaasiarvot

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Isotretinoiini on A-vitamiinijohdannainen. Vaikka isotretinoiinin akuutti toksisuus on alhainen, voi yliannostus aiheuttaa A-vitamiinimyrkytyksen oireita. Akuutti A-vitamiinimyrkytys voi aiheuttaa päänsärkyä, pahoinvointia tai oksentelua, väsymystä, ärtyneisyyttä ja kutinaa. Epähuomiossa tapahtuneen tai kohtuullisen isotretinoiinin yliannostuksen aiheuttamat oireet ovat luultavasti samankaltaiset. Oireiden voidaan olettaa korjaantuvan itsestään ilman hoitoa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Systemisesti käytettävät aknelääkkeet, ATC-koodi: D10BA01

Vaikutusmekanismi

Isotretinoiini on *all-trans* retinoiinihapon (tretinoiinin) stereoisomeeri. Isotretinoiinin tarkkaa vaikutusmekanismia ei ole selvitetty yksityiskohtaisesti, mutta kliinisen tilan paranemisen on todettu perustuvan talirauhasten vähentyneeseen aktiivisuuteen ja histologisesti osoitettuun talirauhasten koon pienenemiseen. Lisäksi isotretinoiinilla on havaittu olevan anti-inflammatorista vaikutusta iholla.

Kliininen teho ja turvallisuus

Talirauhaskarvatupen epiteelisolujen liikasarveistuminen aiheuttaa sarveissolujen kerääntymistä talirauhastiehyisiin. Sarveisaine ja liiallinen tali tukkivat tiehyen. Tällöin syntyy komedoja ja lopulta tulehtuneita leesioita. Isotretinoiini estää talirauhassolujen lisääntymistä ja vaikuttanee aknessa estämällä näiden solujen erilaistumista. Tali on *Propionibacterium acnes* -bakteerin tärkein kasvualusta, joten vähentynyt talivuoto vähentää talirauhastiehyen bakteerien määrää.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Isotretinoiinin imeytyminen ruoansulatuskanavasta vaihtelee, mutta on hoitoannoksilla lineaarisesti sidoksissa annokseen. Isotretinoiinin absoluuttista hyötyosuutta ei ole määritetty, koska yhdisteestä ei ole saatavissa ihmiselle laskimonsisäisesti annosteltavaa muotoa. Koirilla tehdyistä tutkimuksista voidaan päätellä, että systeeminen hyötyosuus on suhteellisen alhainen ja vaihteleva. Kun isotretinoiini otetaan ruokailun yhteydessä, hyötyosuus kaksinkertaistuu verrattuna paasto-olosuhteisiin.

Jakautuminen

Isotretinoiini sitoutuu voimakkaasti plasman proteiineihin, pääasiassa albumiiniin (99,9 %). Isotretinoiinin jakaantumistilavuutta ihmisellä ei ole määritetty, koska isotretinoiinia ei ole saatavissa ihmiselle laskimonsisäisesti annosteltavana muotona. Ihmisillä isotretinoiinin jakautumisesta kudoksiin tiedetään vain vähän. Isotretinoiinin pitoisuudet orvaskedessä ovat ainoastaan puolet sen pitoisuudesta seerumissa. Isotretinoiinin pitoisuudet plasmassa ovat noin 1,7-kertaiset verrattuna pitoisuuksiin koko veressä. Tämä johtuu isotretinoiinin heikosta penetroitumisesta punasoluihin.

Biotransformaatio

Oraalisen isotretinoiiniannostelun jälkeen plasmasta on todettu kolmea päämetaboliittia: 4-okso-isotretinoiinia, tretinoiinia (*all-trans* retinoiinihappoa) ja 4-okso-tretinoiinia. Nämä isotretinoiinin metaboliitit ovat osoittaneet biologista aktiivisuutta useissa *in vitro* -tutkimuksissa. 4-okso-isotretinoiinin havaittiin kliinisessä tutkimuksessa olevan merkittävä osatekijä isotretinoiinin vaikutuksesta (vähentää talineritystä vaikuttamatta isotretinoiinin ja tretinoiinin pitoisuuksiin plasmassa). Muihin, vähäisempiin metaboliitteihin kuuluu glukuronidikonjugaatteja. Isotretinoiinin päämetaboliitti on 4-okso-isotretinoiini, jonka vakaan tilan pitoisuus plasmassa on 2,5-kertainen kanta-aineeseen verrattuna.

Isotretinoiinin ja tretinoiini (*all-trans* retinoiinihappo) ovat palautuvasti metaboloituvia (konvergoituvat keskenään) ja niiden metabolia on toisistaan riippuvaista. On arvioitu, että 20–30 % isotretinoiiniannoksesta metaboloituu isomerisaation kautta.

Enterohepaattisella kierrolla saattaa olla merkittävä osuus isotretinoiinin farmakokinetiikassa. Ihmisellä on *in vitro* -metaboliattutkimuksin todettu, että useat CYP-entsyymit osallistuvat isotretinoiinin metaboloitumiseen 4-okso-isotretinoiiniksi ja tretinoiiniksi. Millään yksittäisellä isoentsyymillä ei näytä olevan määräävää asemaa metaboliassa. Isotretinoiini tai sen metaboliitit eivät vaikuta merkittävästi CYP-entsyymiaktiivisuuteen.

Eliminaatio

Käyttämällä radioaktiivisesti leimattua isotretinoiinia on havaittu, että suun kautta otetusta annoksesta yhtä suuri määrä lääkeainetta poistuu virtsaan ja ulosteisiin. Aknepotilailla lopullinen muuttumattoman lääkeaineen eliminaation puoliintumisaika suun kautta otetun annoksen jälkeen on keskimäärin 19 tuntia. 4-okso-isotretinoiinin lopullinen eliminaation puoliintumisaika on pidempi, keskimäärin 29 tuntia.

Isotretinoiini on fysiologinen retinoidi ja sisäsyntyiset retinoidipitoisuudet saavutetaan noin kahden viikon kuluttua isotretinoiinihoidon lopettamisesta.

Erityisryhmien farmakokinetiikka

Koska isotretinoiini on vasta-aiheinen maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, ei tämän potilasryhmän kohdalla ole riittävästi tutkimustietoa isotretinoiinin farmakokinetiikasta. Munuaisten vajaatoiminta ei vähennä merkittävästi isotretinoiinin tai 4-okso-isotretinoiinin puhdistumaa.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Akuutti toksisuus

Isotretinoiinin akuutti oraalinen toksisuus määritettiin useilla eläinlajeilla. Kaneilla LD₅₀-arvo on noin 2 000 mg/kg, hiirillä noin 3 000 mg/kg ja rotilla yli 4 000 mg/kg.

Krooninen toksisuus

Yli kaksi vuotta kestänyt pitkäaikaistutkimus (isotretinoiiniannokset 2, 8 ja 32 mg/kg/vrk) antoi rotilla näyttöä osittaisesta karvojen menetyksestä ja kohonneista plasman triglyseridiarvoista korkeampien annosten ryhmissä. Isotretinoiinin haittavaikutuskirjo muistuttaa jyrksijöillä A-vitamiinin aiheuttamia haittavaikutuksia. Haittavaikutuskirjoon ei kuitenkaan kuulu rotilla havaittu A-vitamiinin aiheuttama massiivinen kudosten ja elinten kalkkiutuminen. A-vitamiiniannostelun aikana havaittuja maksasolujen muutoksia ei ilmaantunut isotretinoiinihoidossa.

Kaikki A-vitamiinimyrkytyksen oireet poistuivat itsestään, kun isotretinoiinihoito lopetettiin. Jopa koe-eläimet, joiden yleiskunto oli huomattavasti heikentynyt, toipuivat suurelta osin isotretinoiinin haittavaikutuksista 1 - 2 viikon kuluessa annostelun lopettamisen jälkeen.

Teratogeenisuus

Muiden A-vitamiinijohdosten tavoin, isotretinoiinin on eläinkokeissa havaittu olevan teratogeeninen ja haitallinen alkioille.

Isotretinoiinin teratogeenisuudesta johtuen on tässä valmisteyhteenvedossa mainitut asiat otettava huomioon määrättäessä isotretinoiinia hedelmällisessä iässä olevalle naiselle (ks. kohdat 4.3., 4.4. ja 4.6.).

Mutageenisuus

Isotretinoiinin ei ole osoitettu olevan mutageeninen eikä karsinogeeninen *in vitro* -tutkimuksissa eikä *in vivo* -koe-eläintutkimuksissa.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kapselin sisältö:

Puhdistettu soijaöljy
DL-alfa-tokoferoli (E307a)
Dinatriumedetaatti
Butyylihydroksianisoli (E320)
Hydrattu kasviöljy
Osittain hydrattu soijaöljy
Keltavaha.

Kapselin kuori:

10 mg:n kapselit
Liivate
Glyseroli, 98 - 101 %
Sorbitoli, 70 %
Puhdistettu vesi
Kokkeniilipunainen A (E 124)
Musta rautaoksidi (E 172)
Titaanidioksidi (E 171).

Kapselin kuori:

20 mg:n kapselit
Liivate
Glyseroli 98 - 101 %
Sorbitoli, 70 %
Puhdistettu vesi
Kokkeniilipunainen A (E 124)
Indigokarmiini (E 132)
Titaanidioksidi (E 171).

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta

6.4 Säilytys

Säilytä alkuperäispakkauksessa.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

PVC/PVDC/alumiinifolio-läpipainopakkaus.

Pakkauskoot: 20, 30, 50, 60, 90 tai 100 kapselia. Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Actavis Group PTC ehf.
Reykjavikurvegi 76-78
IS-220 Hafnarfjordur
Islanti

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

10 mg: 17179
20 mg: 17180

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 15.8.2002
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 11.5.2007

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

20.12.2018