

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Isotretinoin ratiopharm 20 mg kapseli, pehmeä

▼ 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.

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Isotretinoiini 20 mg

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Jokainen pehmeä kapseli sisältää:

- 265,6 mg puhdistettua soijaöljyä ja 15,4 mg osittain hydrattua soijaöljyä
- 0,336 mg uuskokkiinia (E 124)
- 16,99 mg 70 %:sta sorbitolia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kapseli, pehmeä

Viininpunainen, pitkulainen, pehmeä liivatekapseli (pituus: 12 mm), joka sisältää oranssinkeltaista, sameaa, tahmeaa 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 ihotautien erikoislääkärit tai heidän valvonnassaan toimivat, ihotautiosastoilla työskentelevät lääkärit, joilla on kokemusta systeemisten retinoidien käytöstä vaikean aknen hoidossa. Lääkärin pitää ymmärtää isotretinoiinihoidon riskit ja tuntea hoidon seuranta-vaatimukset.

Aikuiset, mukaan lukien nuoret ja vanhuksat:

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 vuorokausiannos 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 ylittävistä annoksista ole todellista lisähyötyä. Hoidon kesto määräytyy päivittäisen annoksen mukaan. 16-24 viikon hoito on normaalisti riittävä oireiden lievittymiseksi.

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

Munuaisten vajaatoiminta

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

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 jatkaa pienemmällä annoksella, jolloin hoidon keston on 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-aiheinen naisilla, jotka ovat raskaana tai imettävät (ks. kohta 4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys).

Isotretinoiini on vasta-aiheinen myös hedelmällisessä iässä olevilla naisilla, elleivät kaikki raskaudenehkäisyohjelmassa mainitut edellytykset täyty (ks. kohta 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet).

Isotretinoiini on lisäksi vasta-aiheinen potilailla, joilla on

- maksan vajaatoiminta
- huomattavasti kohonneet veren lipidiarvot
- A-vitamiinimyrkytys
- yliherkkyys vaikuttavalle aineelle, soijalle, maapähkinälle, uuskokkiinille (väriaine E124) tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- samanaikainen tetrasykliinilääkitys (ks. kohta 4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Teratogeenisuus

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

Isotretinoin ratiopharm on ehdottoman vasta-aiheinen

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

Raskaudentehkäsiohjelma

Tämä lääkevalmiste on TERATOGEENINEN.

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

- Hänellä 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, käyttäjästä 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.
- Hän vahvistaa ymmärtäneensä isotretinoiinin käyttöön liittyvät riskit 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 ehkäisiohjeita 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, käyttäjästä 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. Seurantatestien päivämäärät ja tulokset on dokumentoitava.

Jos potilas tulee raskaaksi isotretinoiinin käytön aikana, hoito on lopetettava ja potilas ohjattava teratologiaan erikoistuneelle tai siihen perehtyneelle lääkäriin 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 ehkäisymenetelmää. 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, käyttäjästä riippuvaista ehkäisymenetelmää. Ehkäisyä on käytettävä vähintään 1 kuukauden ajan ennen hoidon aloittamista, koko hoidon ajan ja vähintään 1 kuukauden ajan isotretinoiinihoidon 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 isotretinoiinihoidon.

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 ratiopharm -valmistetta on hyvä määrätä kerrallaan enintään 30 vuorokaudeksi, jotta säännöllinen seuranta raskaustesteineen toteutuisi. Ihanteellisessa tilanteessa raskaustestin tekeminen, valmisteen määrääminen ja Isotretinoin ratiopharm -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 ratiopharm -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 päättyttyä.

Potilaat eivät saa luovuttaa verta isotretinoiinihoidon 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 isotretinoiiniin myyntiluvan haltija laatii koulutusmateriaalia. Koulutusmateriaali on laadittu isotretinoiinin teratogeenisuutta koskevien varoitusten tehostamiseksi, ja siinä neuvotaan ehkäisystä ennen hoidon aloittamista sekä annetaan ohjeita raskaustestien tarpeellisuudesta.

Psyykkiset häiriöt

Isotretinoiinihoitoa 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. Isotretinoiinihoidon 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.

Iho ja ihonalainen kudος

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

Lääkevalmisteen markkinoille tulon jälkeen on raportoitu vakavia ihoreaktioita (esim. erythema multiformeum (EM), Stevens-Johnsonin oireyhtymää (SJS) ja toksista epidermaalista nekrolyysia (TEN)) liittyen isotretinoiiniin käyttöön. Koska edellä mainittuja haittoja saattaa olla vaikea erottaa muista mahdollisista ihoreaktioista (ks. kohta kohta 4.8 ”Haittavaikutukset”) potilaita tulisi neuvoa niiden oireista ja seurata tarkoin mahdollisten vakavien ihoreaktioiden varalta. Jos epäillään vakavaa ihoreaktiota, isotretinoiinihoito tulee keskeyttää.

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

Aggressiivista kemiallista dermabraasiota ja ihoon kohdistuvaa laserhoitoa on vältettävä isotretinoiinihoidon 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 hoitoalueella. Karvojen poistoa vahalla isotretinoiinihoidon aikana tai kuuden kuukauden sisällä hoidon päättymisestä pitää välttää koska se voi aiheuttaa orvaskeden kuoriutumista.

Isotretinoiinin kanssa samanaikaista keratolyttistä tai eksfoliativista aknen paikallishoitoa ei pidä käyttää, koska ihon paikallinen ärtyminen saattaa voimistua (ks. kohta 4.5 ”Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset”).

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

Silmät

Silmien kuivuminen, sarveiskalvon samentumat, hämäränäön heikentyminen ja sarveiskalvotulehdus ovat yleensä lääkityksen loputtua korjaantuvia haittavaikutuksia. Silmien kuivumista voi estää käyttämällä mietoa silmävoidetta tai silmää kostuttavia 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 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn). Jos näkökyvyssä todetaan heikkenemistä, potilas tulisi ohjata silmälääkärin tutkimuksiin. Isotretinoiinihoidon lopettaminen voi olla välttämätöntä.

Luusto, lihakset ja sidekudos

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

Luumuutoksia on havaittu useiden vuosien korkeiden annosten käytön jälkeen hoidettaessa keratinisaatiohäiriöitä. Luumuutoksiin ovat kuuluneet ennen aikainen epifyysilevyjen sulkeutuminen, luun liikakasvu ja jänteiden sekä nivelsiteiden kalkkiutuminen. 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 liittyvät tetrasykliinien samanaikaiseen käyttöön (ks. kohta 4.3 Vasta-aiheet ja 4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset). Hyvänlaatuisen kallonsisäisen paineen nousun oireisiin sisältyvät päänsärky, pahoinvointi ja oksentelu, näkökyvyn häiriöt ja näköhermon nystyn turvotus. Kun hyvänlaatuinen kallonsisäisen paineen nousu havaitaan, isotretinoiinilääkitys on keskeytettävä välittömästi.

Maksa ja sappi

Maksaentsyymien arvot tulee tutkia ennen hoidon alkua, ensimmäisen hoitokuukauden jälkeen sekä hoidon aikana säännöllisesti kolmen kuukauden välein, ellei vieläkin tiheämpi seuranta ole kliinisesti tarpeellista. 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

Munuaisten vajaatoiminta ja munuaissairaus eivät vaikuta isotretinoiinin farmakokinetiikkaan. Isotretinoiinia voidaan antaa munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille. On kuitenkin suositeltavaa aloittaa hoito pienellä annoksella ja titrata annos suurimpaan siedettyyn annokseen (ks. kohta 4.2 Annostus ja antotapa).

Rasva-aineenvaihdunta

Seerumin rasva-arvot (paastoarvot) tulee tutkia ennen hoidon alkua, ensimmäisen hoitokuukauden jälkeen sekä 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.

Isotretinoinihoito on yhdistetty kohonneisiin plasman triglyseridiarvoihin. Isotretinoinihoito on keskeytettävä, mikäli hypertriglyseridemiassa triglyseridien arvoja ei pystytä pitämään hyväksyttävällä tasolla tai pankreatiitin oireita esiintyy (ks. kohta kohta 4.8 Haittavaikutukset). Arvot, jotka ylittävät 800 mg/dl tai 9 mmol/l, on joskus yhdistetty akuuttiin pankreatiittiin, joka voi johtaa kuolemaan.

Ruoansulatuselimistö

Isotretinoiini on yhdistetty tulehdukselliseen suolistosairauteen (mukaan lukien regionaalinen ileiitti) potilailla, joilla ei ole todettu aiempia suolistosairauksia. Vaikeaa (veristä) ripulia saavien potilaiden pitäisi lopettaa isotretinoinihoito välittömästi.

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 on kuulunut purppuraa (mustelmia ja punaisia läikkiä) raajoissa ja vaskuliittia muuallakin kuin ihossa, on raportoitu. Vakavat allergiset reaktiot edellyttävät hoidon keskeyttämistä ja huolellista potilaan tilan seuraamista.

Riskipotilaat

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

Tietoa kapselien sisältämistä apuaineista

Isotretinoin ratiopharm 20 mg pehmeät kapselit sisältävät sorbitolia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen fruktoosi-intoleranssi, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

Tämä lääkevalmiste sisältää myös uskokkiinia (E 124), joka voi aiheuttaa allergisia reaktioita.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

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

Isotretinoiinin ja tetrasykliinien samanaikaisen käytön aikana on raportoitu hyvänlaatuisia kallonsisäisen paineen nousuja (*pseudotumor cerebri*). Tetrasykliinien yhdistämistä isotretinoinihoitoon on siksi vältettävä (ks. kohta 4.3 Vasta-aiheet ja 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet).

Samanaikaista isotretinoinihoitoa keratolyttisten tai exfoliativisten aknelääkkeiden kanssa tulee välttää lisääntyneen paikallisen ärsytyksen riskin takia (ks. kohta 4.4 ”Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet”).

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Raskaus on ehdoton vasta-aihe isotretinoiinihoidolle (ks. kohta 4.3 Vasta-aiheet). Mikäli raskaus alkaa varoimista huolimatta isotretinoiinihoidon aikana tai kuukauden sisällä hoidon lopettamisesta, hyvin vaikeiden ja vakavien sikiön epämuodostumien vaara on suuri.

Isotretinoiini-altistukseen liittyvät sikiön epämuodostumat voivat olla keskushermoston poikkeavuuksia (vesipää, aivojen epämuodostumia/poikkeavuutta, pienipäisyyttä), kasvojen epämuodostumia, suulakihalkio, ulkokorvan epämuodostumia (korvalehden puuttuminen, pienet tai puuttuvat korvakäytävät), silmän epämuodostumia (pienisilmäisyyttä), kardiovaskulaarisia epämuodostumia (sydämen keskirakenteen 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 isotretinoiinia, hoito on lopetettava. Potilas on ohjattava teratogeenisuuteen perehtyneelle lääkärille tilanteen arvioimiseksi.

Imetys

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

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. kohta 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet ja 4.8 Haittavaikutukset). Koska haittavaikutus on ilmaantunut joillakin potilailla äkisti, olisi tästä kerrottava potilaille ja varoitettava heitä olemaan varuillaan ajaessaan autoa tai käyttäessään koneita.

Uneliaisuutta, huimausta ja näköhäiriöitä on raportoitu erittäin harvoin. Jos potilaalle tulee näitä haittavaikutuksia, häntä on neuvottava välttämään autolla ajoa, koneiden käyttöä tai osallistumista toimintoihin, joissa oireet voivat aiheuttaa haittaa joko potilaalle tai muille ihmisille.

4.8 Haittavaikutukset

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 kuivuus, limakalvojen kuten esimerkiksi huulten (keiliitti), nenän (epistaksis) ja silmien (konjuktiviitti) limakalvojen

kuivuminen.

Elinryhmä/ muu luokitus	Hyvin yleiset ($\geq 1/10$)	Yleiset ($\geq 1/100$, < $1/10$)	Harvinaiset ($\geq 1/10\ 000$, < $1/1000$)	Hyvin harvinaiset ($< 1/10\ 000$)	Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)
Infektiot				Gram-positiivinen (ihon tai limakalvojen) bakteeri-infektio.	
Veri ja imukudos	Anemia, kohonnut lasko, trombosytopenia, trombosytososi.	Neutropenia.		Imusolmuketurvotus.	
Immuunijärjestelmä			Allergiset ihoreaktiot, anafylaktiset reaktiot, yliherkkyys.		
Aineenvaihdunta ja ravitsemus				Diabetes, hyperurikemia (veren virtsahapon runsaus).	
Psykkiset häiriöt			Masennus, masennuksen paheneminen, taipumus aggressiivisyyteen, ahdistuneisuus, mielialan vaihtelu.	Itsemurha, itsemurhayritys, itsemurha-ajatukset, psykoottinen häiriö, poikkeava käytös	
Hermosto		Päänsärky.		Hyvänlaatuisen kallonsisäisen paineen nousu, kouristukset, uneliaisuus, huimaus.	
Silmät	Silmäluomien tulehdus, sidekalvon tulehdus, silmien kuivuminen, silmän ärsytys.			Sumentunut näkö, kaihi, värisokeus (häiriöt värinäössä), piilolinssien aiheuttama ärsytys, sarveiskalvon samentuminen, hämäränäön heikentyminen, sarveiskalvotulehdus, näköhermonystyn turvotus (merkinä hyvänlaatuisesta	

				kallonsisäisen paineen noususta), valoherkkyys, näköhäiriöt.	
Kuulo ja tasapainoelin				Kuulon heikkeneminen.	
Verisuonisto				Vaskuliitti (esim. Wegenerin granulomatoosi, allerginen vaskuliitti).	
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina		Nenäverenvuoto, nenän kuivuus, nenänielun tulehdus.		Bronkospasmi (erityisesti potilailla, joilla on astma), käheys.	
Ruoansulatuselimistö				Koliitti, ileiitti, kurkun kuivuus, ruoansulatuskanavan verenvuodot, veriripuli ja tulehduksellinen suolistosairaus, pahoinvointi, pankreatiitti (Ks. kohta 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet).	
Maksa ja sappi	Transaminaasi-entsyymien nousu (Ks. kohta 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet).			Hepatiitti.	

Elinryhmä/ muu luokitus	Erittäin yleiset (≥ 1/10)	Yleiset (> 1/100 < 1/10)	Harvinaiset (≥ 1/10 000, < 1/1000)	Erittäin harvinaiset (≤ 1/10 000)	Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)
Iho ja ihonalainen kudos	Huulitulehdus, ihotulehdus, kuiva iho, paikallinen hilseily, kutina, ihottuma, hauras iho (lisääntynyt hankaumien riski)		Hiustenlähtö	<i>Acne fulminans</i> , vaikeutunut akne (punoittava akne), punoitus (kasvois- sa), eksanteema, hiusongelmat, hirsutismi, kynnen dystrofia, kynsi- vallintulehdus, va- loyliherkkyyssreak- tiot, pyogeeninen granulooma, ihon hyperpigmentaatio, lisääntynyt hikoilu	<i>Erythema multi- forme</i> , Stevens- Johnsonin oire- yhtymä, toksinen epidermaalinen nekrolyysi
Luusto, lihakset ja sidekudos	Nivelkipu, lihas- kipu, selkäkipu (erityisesti lapsilla ja nuorilla potilailla).			Niveltulehdus, kalsinoosi (niveli- siteiden ja jänteiden kalkkeumat), epifyysilevyjen ennenaikainen sul- keutuminen, eksos- toosi, (hyperostoo- si), alentunut luun- tiheys, jännetuleh- dus, rabdomyolyyysi.	
Munuaiset ja virtsatiet				Munuaiskerästu- lehdus.	
Sukupuolielimet ja rinnat					Sukupuolitoimin- tojen häiriöt, mukaan lukien erektiohäiriöt ja heikentynyt sukupuolivietti, gynekomastia
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat				Granulaatiokudok- sen lisääntynyt muodostuminen, huono olo.	
Tutkimukset	Kohonneet veren triglyseridiarvot, laskeneet HDL- arvot.	Kohonneet veren koleste- roliarvot, ko- honneet veren- sokeriarvot, hematuria, proteinuria.		Kohonneet veren kreatiinifosfoki- naasiarvot.	

Haittavaikutusten ilmaantuvuus on laskettu yhdistämällä tuloksia niin, että yhteensä on saatu 824 potilaan

haittavaikutusprofiilit kliinisistä tutkimuksista ja markkinoille tulon jälkeisistä tutkimuksista.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskukseen 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, ärtyisyyttä ja kutinaa. Isotretinoiinin yliannostusoireet ovat luultavasti samankaltaisia. Oireiden voidaan olettaa korjaantuvan itsestään ilman hoitoa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Systemisesti käytettävät akneläkkeet 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.

Teho

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 Farmakokineetiikka

Imeytyminen

Isotretinoiinin imeytyminen ruoansulatuskanavasta vaihtelee, mutta on hoitoannoksilla lineaarisesti sidoksissa annokseen. Isotretinoiinin absoluuttista hyötyosuutta ei ole määritetty, koska yhdisteestä ei ole saatavissa ihmisille laskimonsisäisesti annosteltavaa muotoa. Koirilla tehdyistä tutkimuksista voidaan päätellä, että 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 jakautumistilavuutta ihmisellä ei ole määritetty, koska isotretinoiinia ei ole saatavissa ihmisille laskimonsisäisesti annosteltavana muotona. Ihmisillä isotretinoiinin jakautumisesta kudoksiin tiedetään vain vähän. Isotretinoiinin pitoisuudet orvaskedessä ovat ainoastaan puolet sen pitoisuudesta

seerumissa. Isotretinoiinin plasmapitoisuudet ovat noin 1,7-kertaiset koko veren pitoisuuksiin verrattuna. Tämä johtuu isotretinoiinin heikosta penetroitumisesta punasoluihin.

Biotransformaatio

Oraalisen isotretinoiiniannoksen jälkeen plasmasta on todettu kolme 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 vaikutuksessa (vähentää talineritystä vaikuttamatta plasman isotretinoiinin ja tretinoiinin pitoisuuksiin). Muihin metaboliitteihin kuuluu glukuronidikonjugaatteja. Isotretinoiinin päämetaboliitti on 4-okso-isotretinoiini, jonka vakaan tilan plasmapitoisuus on 2,5-kertainen kanta-aineeseen verrattuna.

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

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

Eliminaatio

Käyttämällä radioaktiivisesti leimattua isotretinoiinia, on havaittu suun kautta otetun annoksen jälkeen yhtä suuren määrän lääkeaineesta poistuvan virtsan ja ulosteiden mukana. 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.

Farmakokinetiikka erityisryhmillä

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

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Akuutti toksisuus

Isotretinoiinin akuutti oraalinen toksisuus määritettiin useilla eläinlajeilla. Kaniineilla LD50-arvo on noin 2000 mg/kg, hiirillä noin 3000 mg/kg ja rotilla yli 4000 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 ryhmässä. Isotretinoiinin haittavaikutuskirjo muistuttaa näin ollen jyrksijöillä tavattuja A-vitamiinin haittavaikutuksia. Haittavaikutuskirjoon ei 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 aikana annostelun lopettamisen jälkeen.

Teratogeenisuus

Kuten muidenkin A-vitamiinijohdosten, isotretinoiininkin on eläinkokeissa havaittu olevan teratogeeninen ja haitallinen alkiole.

Isotretinoiinin teratogeenisuudesta johtuen on tässä valmisteyhteenvedossa mainitut asiat otettava huomioon määrättäessä isotretinoiinia hedelmällisessä iässä olevalle naiselle (ks. kohta 4.3 Vasta-aiheet, 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet ja 4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys).

Hedelmällisyys

Terapeuttisilla annoksilla käytetty isotretinoiini ei vaikuta siittiöiden määrään, liikkuvuuteen eikä rakenteeseen. Isotretinoiini ei myöskään aiheuta vaaraa kehittyvälle alkiole raskauden aikana miehen puolelta tämän käyttäessä isotretinoiinia.

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 ja osittain hydrattu soijaöljy, DL-alfa-tokoferoli, dinatriumedetaatti, butyylihydroksianisoli, hydrattu kasviöljy, keltavaha.

Kapselin kuori:

liivate, glyseroli (98-101 %), sorbitoli (70 %), puhdistettu vesi, uuskokkiini (E 124), indigokarmiini (E 132) ja titaanidioksidi (E 171).

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30 °C.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle ja kosteudelle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

PVC/PVDC/Alumiini läpipainopakkaukset.

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

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Potilaita tulee neuvoa, että eivät koskaan anna tätä lääkettä muille ja että palauttavat käyttämättömät kapselit apteekkiin hoidon loputtua.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Strasse 3
D-89079 Ulm
Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

17152

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 19.6.2002
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 26.9.2007

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

20.2.2019