

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

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Isotracin 10 mg pehmeät kapselit.

Isotracin 20 mg pehmeät kapselit.

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Isotracin 10 mg: yksi pehmeä kapseli sisältää 10 mg isotretinoiinia.

Isotracin 20 mg: yksi pehmeä kapseli sisältää 20 mg isotretinoiinia.

### Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

Yksi 10 mg:n pehmeä kapseli sisältää:

- noin 147 mg soijaöljyä [puhdistettu soijaöljy, hydrattu soijaöljy ja hydrattu kasviöljy (soijaöljy, tyyppi II)]
- enintään 5 mg sorbitolia ja
- alle 1 mg:n kokkeliinipunaista (E124).

Yksi 20 mg:n pehmeä kapseli sisältää:

- noin 294 mg soijaöljyä [puhdistettu soijaöljy, hydrattu soijaöljy ja hydrattu kasviöljy (soijaöljy, tyyppi II)]
- enintään 7 mg sorbitolia ja
- alle 1 mg:n paraoranssia (E110).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Kapseli, pehmeä.

Isotracin 10 mg: violetti, soikea, pehmeä kapseli (koko 3). Kapselin pituus on noin 11,1 mm ja leveys noin 6,8 mm.

Isotracin 20 mg: luonnonvalkoinen tai kermanvalkoinen, soikea, pehmeä kapseli (koko 6). Kapselin pituus on noin 13,8 mm ja leveys noin 8,1 mm.

## 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

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

Kapselit otetaan ruokailun yhteydessä kerran tai kaksi kertaa vuorokaudessa.

### *Pediatriset potilaat*

Isotracin -valmistetta ei saa käyttää ennen puberteetti-ikää ilmenevän aknen hoitoon, eikä sitä suositella alle 12-vuotiaille potilaille, koska tehoa ja turvallisuutta ei ole osoitettu alle 12-vuotiailla.

### *Aikuiset, mukaan lukien nuoret ja iäkkäät*

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 lievittämiseksi.

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.

### *Potilaat, joilla on 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).

### *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

Suun kautta.

## **4.3 Vasta-aiheet**

Isotracin on vasta-aiheinen naisille, jotka ovat raskaana tai imettävät (ks. kohta 4.6).

Isotracin on vasta-aiheinen naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, elleivät kaikki

Raskaudenehkäisyohjelmassa mainitut edellytykset täyty (ks. kohta 4.4).

Isotracin on myös vasta-aiheinen potilaille, jotka ovat yliherkkiä isotretinoiinille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineelle. Isotracin sisältää puhdistettua sojaöljyä, hydrattua kasviöljyä ja hydrattua sojaöljyä. Siten Isotracin on vasta-aiheinen potilaille, jotka ovat allergisia maapähkinälle tai soijalle

Isotracin on lisäksi vasta-aiheinen potilaille, joilla on

- maksan vajaatoiminta
- huomattavasti kohonneet veren lipidiarvot
- A-vitamiinimyrkytys
- samanaikainen tetrasykliinilääkitys (ks. kohta 4.5).

## **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

### **Teratogeenisuus**

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

### **Isotracin on ehdottoman vasta-aiheinen:**

- raskaana oleville

## Raskaudenehkäisyohjelma

Tämä lääkevalmiste on TERATOGEENINEN

Isotracin 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).
- 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 Isotracin -hoidon 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 isotretinoiinilääkityksen.

#### 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 kuukautisanamneesin (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, Isotracin -valmistetta on hyvä määrätä kerrallaan enintään 30 vuorokaudeksi, jotta säännöllinen seuranta raskaustesteineen toteutuisi. Ihanteellisessa tilanteessa raskaustestin tekeminen, valmisteen määrääminen ja isotretinoiini 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 isotretinoiinia saavan miehen siemennesteen kautta ei ole riittävä, jotta se aiheuttaisi teratogeenisuutta. Miespotilaita on muistutettava siitä, etteivät he saa antaa lääkettä 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 Isotracin -hoidon 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 Isotracin -valmisteelle myyntiluvan haltija laatii koulutusmateriaalia. Koulutusmateriaali on laadittu Isotracin -valmisteen teratogeenisuutta koskevien varoitusten tehostamiseksi, ja siinä neuvotaan ehkäisystä ennen hoidon aloittamista sekä annetaan ohjeita raskaustestien tarpeellisuudesta.

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

### ***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 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 aurinkosuoja- tuotteita.

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.

Isotretinoiiniin 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 emulsioidetta sekä huulivoidetta hoidon alusta alkaen, koska Isotracin voi aiheuttaa ihon ja huulien kuivumista.

Markkinoille tulon jälkeen on raportoitu vaikeita ihoreaktioita (esim. erythema multiforme, Stevens-Johnsonin oireyhtymää ja toksista epidermaalista nekrolyysiä) liittyen isotretinoiinia käyttöön. Koska näitä voi olla vaikea erottaa muista ihoreaktioista, joita saattaa esiintyä (ks. kohta 4.8), potilaita tulee varoittaa oireiden ilmaantumisesta ja heitä on seurattava tarkoin vaikeiden ihoreaktioiden varalta. Jos vaikeaa ihoreaktiota epäillään, isotretinoiinihoito pitää lopettaa.

### ***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 läikkeitä) raajoissa ja vaskuliittia muuallakin kuin ihossa, on raportoitu. Vakavat allergiset reaktiot edellyttävät hoidon keskeyttämistä ja huolellista potilaan tilan seuraamista.

**Isotracin 10 mg: Kokkeliinipunainen.** Saattaa aiheuttaa allergisia reaktioita.

**Isotracin 20 mg: Paraoranssi.** Saattaa aiheuttaa allergisia reaktioita.

### ***Silmäsairaudet***

Silmien kuivuminen, sarveiskalvon samentumat, hämäränäön heikentyminen ja sarveiskalvotulehdus ovat yleensä lääkityksen loputtua korjaantuvia haittavaikutuksia. Silmien kuivumista, joka ei häviä hoidon loputtua, on raportoitu. 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). Jos näkökyvyssä todetaan heikkenemistä, potilas tulisi ohjata silmälääkärin tutkimuksiin. Isotracin -lääkityksen lopettaminen voi olla välttämätöntä.

### ***Tuki- ja liikuntaelimestön, sidekudosten ja luuston häiriöt***

Lihaskipuja, nivelkipuja ja kohonneita seerumin kreatiinifosfokinaasiarvoja on todettu isotretinoiinilääkitystä käyttävillä potilailla, erityisesti niillä, jotka harrastavat pontevaa liikuntaa (ks. kohta 4.8). Tila voi joissakin tapauksissa edetä mahdollisesti henkeä uhkaavaksi rabdomyolyyksiksi.

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

Isotretinoiinille altistuneilla potilailla on raportoitu sakroiliittia. Sakroiliitin erottamiseksi selkäkivun muista syistä potilaille, joilla on sakroiliitin kliinisiä oireita, voi olla tarpeen tehdä jatkotutkimuksia mm. kuvantamisella, kuten magneettikuvauksella. Valmisteen markkinoille tulon jälkeen raportoiduissa tapauksissa sakroiliitti parani Isotracin -hoidon lopettamisen jälkeen ja asianmukaisella hoidolla.

### ***Hyvänlaatuisen kallonsisäisen paineen nousu***

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

### ***Maksa- ja sappihäiriöt***

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 lähtötasolle 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. Isotracin -valmistetta voidaan antaa munuaisten vajaatoimintaa sairastaville 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 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.

Isotretinoiinihoito on yhdistetty kohonneisiin plasman triglyseridiarvoihin. Isotracin -hoito on keskeytettävä, mikäli hypertriglyseridemiassa triglyseridien arvoja ei pystytä pitämään hyväksyttävällä

tasolla tai pankreatiitin oireita esiintyy (ks. kohta 4.8). Arvot, jotka ylittävät 800 mg/dl tai 9 mmol/l, on joskus yhdistetty akuuttiin pankreatiittiin, joka voi johtaa kuolemaan.

### ***Ruoansulatuskanavan häiriöt***

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

### ***Fruktoosi-intoleranssi***

Isotracin sisältää sorbitolia. Tätä lääkevalmistetta ei pidä antaa potilaille, joilla on perinnöllinen fruktoosi-intoleranssi (HFI).

### ***Riskipotilaat***

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

## **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). Siksi tetrasykliinien yhdistämistä isotretinoinihoitoon on vältettävä (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

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

## **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

### Raskaus:

**Raskaus on ehdoton vasta-aihe Isotracin -hoidolle (ks. kohta 4.3). Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisyä hoidon aikana ja yhden kuukauden ajan hoidon päättymisen jälkeen. Jos raskaus alkaa varoimista huolimatta Isotracin -hoidon aikana tai kuukauden sisällä hoidon lopettamisesta, hyvin vaikeiden ja vakavien sikiön epämuodostumien vaara on suuri.**

Isotretinoiinaltistukseen 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 Isotracin -valmistetta, hoito on lopetettava. Potilas on ohjattava teratogeenisuuteen perehtyneelle lääkärille tilanteen arvioimiseksi.

### Imetys:

Isotretinoiini on hyvin rasvaliukoinen molekyyli, joten sen kulkeutuminen rintamaitoon on hyvin todennäköistä. Isotretinoiinin käyttö on vasta-aiheista imettäville äideille johtuen lapsen altistumisesta mahdollisille haittavaikutuksille rintamaidon kautta (ks. kohta 4.3).

### Hedelmällisyys:

Terapeuttisilla annoksilla käytetty isotretinoini ei vaikuta siittiöiden määrään, liikkuvuuteen eikä rakenteeseen, eikä se myöskään aiheuta vaaraa kehittyvälle alkiole raskauden aikana miehen puolelta tämän käyttäessä isotretinoinia.

#### 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Isotracin saattaa vaikuttaa ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

Isotretinoinihoidon 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, potilaille tulee kertoa tästä 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 autoa ajaa, 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 annoksen muuttamisen tai hoidon lopettamisen jälkeen. Jotkin haittavaikutuksista saattavat kuitenkin jatkua vielä hoidon lopettamisen jälkeen. Seuraavat haittavaikutukset ovat isotretinoinihoidon aikana raportoiduista haittavaikutuksista yleisimpiä: ihon kuivuminen, limakalvojen kuivuus, kuten esimerkiksi huulten kuivuus (huulitulehdus), nenän limakalvon kuivuus (nenäverenvuoto), silmien kuivuus (konjunktiviitti).

##### Haittavaikutustaulukko

Seuraavassa taulukossa ilmoitetut haittavaikutusten ilmaantuvuudet perustuvat kliinisiin tutkimuksiin osallistuneiden 824 potilaan yhdistettyihin tietoihin ja markkinoille tulon jälkeen saatuihin tietoihin. Haittavaikutukset on lueteltu MedDRA-elinjärjestelmän luokkien ja esiintymistiheyksien mukaan. Esiintymistiheyksien määritelmät ovat: 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). Haittavaikutukset on esitetty kussakin esiintymistiheyden ja elinjärjestelmän luokassa vakavuudeltaan alenevassa järjestyksessä.

Elinjärjestelmän luokka	Hyvin yleinen	Yleinen	Harvinainen	Hyvin harvinainen	Tuntematon*
<b>Infektiot</b>				Grampositiivinen (mukokutaaninen) bakteerinfektio	
<b>Veri ja imukudos</b>	Trombosytopenia, anemia, trombosytoosi, laskon suureneminen	Neutropenia		Lymfadenopatia	
<b>Immuunijärjestelmä</b>			Anafylaktiset reaktiot, yliherkkyys, allerginen ihoreaktio		
<b>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</b>				Diabetes mellitus, hyperurikemia	
<b>Psyykkiset häiriöt</b>			Masennus, masennuksen paheneminen, taipumus	Itsemurha, itsemurhayritys, itsemurha-ajatukset,	



<b>Elinjärjestelmän luokka</b>	<b>Hyvin yleinen</b>	<b>Yleinen</b>	<b>Harvinainen</b>	<b>Hyvin harvinainen</b>	<b>Tuntematon*</b>
			aggressiivisyyden, ahdistuneisuus, mielialan vaihtelu	psykoottinen häiriö, poikkeava käytös	
<b>Hermosto</b>		Päänsärky		Hyvänlaatuinen kallonsisäisen paineen nousu, konvulsiot, uneliaisuus, heitehuimaus	
<b>Silmät</b>	Luomitulehdus, konjunktiviitti, silmien kuivuminen, silmä-ärsytys			Papilledeema (merkki hyvälaatuisesta kallonsisäisen paineen noususta), kaihi, värisokeus (värinäön häiriöt), piilolinsien aiheuttama ärsytys, sarveiskalvon samentuma, hämäränäön heikkeneminen, sarveiskalvotulehdus, valonarkuus, näköhäiriöt, näön hämärtyminen	
<b>Kuulo ja tasapainoelin</b>				Kuulon heikkeneminen	
<b>Verisuonisto</b>				Vaskuliitti (esim. granulomatoottinen polyangiitti, allerginen vaskuliitti)	
<b>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</b>		Nasofaryngiitti, nenäverenvuoto, nenän kuivuminen		Bronkospasmi (etenkin astmapotilailla), käheys	
<b>Ruoansulatuselimistö</b>				Tulehduksellinen suolistosairaus, koliitti, ileiitti, pankreatiitti, mahasuolikanavan verenvuoto, verinen ripuli, pahoinvointi, nielun kuivuminen (ks. kohta 4.4)	
<b>Maksa ja sappi</b>	Transaminaasiarvojen suureneminen (ks. kohta 4.4)			Maksatulehdus	

Elinjärjestelmän luokka	Hyvin yleinen	Yleinen	Harvinainen	Hyvin harvinainen	Tuntematon*
<b>Iho ja ihonalainen kudokset</b>	Kutina, erytematoottinen ihottuma, ihotulehdus, huulitulehdus, ihon kuivuminen, paikallinen ihon hilseily, ihon hauraus (hankaumavauriot on riski)		Hiustenlähtö	<i>Acne fulminans</i> , aknen vaikeutuminen, punoitus (kasvoissa), eksanteema, hiusongelmat, hirsutismi, kynnen dystrofia, kynnen vierustulehdus, valoherkkyysreaktio, pyogeeninen granulooma, ihon hyperpigmentaatio, hikoilun lisääntyminen	Erythema multiforme, Stevens-Johnsonin oireyhtymä, toksinen epidermaalinen nekrolyysi
<b>Luusto, lihakset ja sidekudos</b>	Nivelkipu, lihaskipu, selkäkipu (etenkin lapsilla ja nuorilla potilailla)			Niveltulehdus, kalsinoosi (nivelsiteiden ja jänteiden kalkkiutuminen), epifyysilevyjen ennenaikainen sulkeutuminen, eksostoosi, (hyperostoosi), luuston haurastuminen, jännetulehdus	Rabdomyolyysi, Sakroiliitti
<b>Munuaiset ja virtsatie</b>				Glomerulonefriitti	Virtsaputkitulehdus
<b>Sukupuolielimet ja rinnat</b>					Seksuaalitoiminnan häiriöt mukaan lukien erektiohäiriö ja vähentynyt seksuaalinen halukkuus, gynekomastia, ulkosynnyttimien ja emättimen kuivuus
<b>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</b>				Granulaatiokudos (muodostuksen lisääntyminen), sairautentunne	
<b>Tutkimukset</b>	Veren triglyseridiarvojen suureneminen, HDL-arvon pieneneminen	Veren kolesteroliarvon suureneminen, verensokeriarvon suureneminen, hematuria, proteinuria		Veren kreatiiniinikaasiarvon suureneminen	

\* saatavilla oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin.

Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://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, yliannostus voi aiheuttaa A-vitamiinimyrkytyksen oireita. Akuutti A-vitamiinimyrkytys voi aiheuttaa vaikeaa päänsärkyä, pahoinvointia tai oksentelua, väsymystä, ärtyisyyttä ja kutinaa. Isotretinoiinin yliannostusoireet ovat luultavasti samankaltaisia. Näiden oireiden voidaan olettaa korjaantuvan itsestään ilman hoitoa.

### 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

#### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Aknelääkkeet, retinoidit.

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 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. Plasman isotretinoiinin pitoisuudet ovat noin 1,7-kertaiset koko veren pitoisuuksiin verrattuna. Tämä johtuu isotretinoiinin heikosta penetrautumisesta punasoluihin.

##### ***Biotransformaatio***

Oraalisen isotretinoiiniannoksen jälkeen plasmasta on todettu kolme päämetaboliittia: 4-oksoisotretinoiinia, tretinoiinia (all-trans-retinoiinihappo) ja 4-okso-tretinoiinia. Nämä isotretinoiinin metaboliitit ovat osoittaneet biologista aktiivisuutta useissa *in vitro* -tutkimuksissa. 4-oksoisotretinoiinin 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 farmakokinetiikassa ihmisellä. 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 havaittiin 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.

### **Maksan vajaatoiminta**

Koska isotretinoiini on vasta-aiheinen maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, ei tämän potilasryhmän kohdalla ole riittävästi tutkimustietoa isotretinoiinin farmakokinetiikasta.

### **Munuaisten vajaatoiminta**

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 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 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, isotretinoiinkin on eläinkokeissa havaittu olevan teratogeeninen ja haitallinen alkioille.

Isotretinoiinin teratogeenisuudesta johtuen on tässä valmisteyhteenvedossa mainitut asiat otettava huomioon määrättäessä isotretinoiinia naiselle, joka voi tulla raskaaksi (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 4.6).

### **Mutagenisuus**

Isotretinoiinin ei ole osoitettu olevan mutageeninen *in vitro* -tutkimuksissa eikä *in vivo* -koeläintutkimuksissa.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

all-*rac*- $\alpha$ -Tokoferoliasetaatti  
hydrattu kasviöljy, tyyppi II  
hydrattu soijaöljy  
keltavaha  
puhdistettu soijaöljy  
liivate  
glyseroli  
osittain dehydratoitu nestemäinen sorbitoli  
titaanidioksidi (E171)  
puhdistettu vesi

10 mg: patenttisininen (E131)  
kokkeeliinipunainen (E124).

20 mg: paraoranssi (E110).

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kestoaika**

Isotracin 10 mg pehmeät kapselit: 3 vuotta.  
Isotracin 20 mg pehmeät kapselit: 3 vuotta.

### **6.4 Säilytys**

Säilytä alle 25 °C. Säilytä alkuperäispakkauksessa ja pidä läpipainopakkaus ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koot**

Läpipainopakkaukset, joissa on oranssi PVC/TE/PVdC/alumiinifolio.

10 mg pehmeät kapselit  
Pakkauskoot: 30, 50, 60 ja 100 kapselia

20 mg pehmeät kapselit  
Pakkauskoot: 30, 50, 60 ja 100 kapselia

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

**7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

2care4 Generics ApS  
Stenhuggervej 12-14  
6710 Esbjerg V  
Tanska

**8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

10 mg: 36975  
20 mg: 36976

**9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 01.03.2021

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

17.2.2022

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Isotracin 10 mg mjuka kapslar.

Isotracin 20 mg mjuka kapslar.

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Isotracin 10 mg: varje mjuk kapsel innehåller 10 mg isotretinoin.

Isotracin 20 mg: varje mjuk kapsel innehåller 20 mg isotretinoin.

### Hjälpämnen med känd effekt:

Varje 10 mg mjuk kapsel innehåller:

- cirka 147 mg sojaolja [raffinerad sojaolja, hydrogenerad sojaolja och hydrogenerad vegetabilisk olja (sojaolja, typ II)]
- högst 5 mg sorbitol och
- mindre än 1 mg nykockin (E124).

Varje 20 mg mjuk kapsel innehåller:

- cirka 294 mg sojaolja [raffinerad sojaolja, hydrogenerad sojaolja och hydrogenerad vegetabilisk olja (sojaolja, typ II)]
- högst 7 mg sorbitol och
- mindre än 1 mg para-orange (E110).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELSFORM

Kapsel, mjuk

Isotracin 10 mg: lila, storlek 3, ovala mjuka kapslar. En kapsel är cirka 11,1 mm lång och cirka 6,8 mm bred.

Isotracin 20 mg: gulvita-krämfärgade, storlek 6, ovala mjuka kapslar. En kapsel är cirka 13;8 mm lång och cirka 8,1 mm bred.

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

Svåra former av akne (till exempel nodulär eller konglobat akne eller akne med risk för permanent ärrbildning) som inte kontrolleras med adekvat standardbehandling med systemiska antibakteriella läkemedel och lokalbehandling.

### 4.2 Dosering och administreringsätt

#### Dosering

Isotracin ska endast förskrivas av eller under överinseende av läkare som har specialistkunskaper i användning av systemiska retinoider för behandling av svår akne samt är fullt införstådd med riskerna med isotretinoinbehandling och kraven på övervakning.

Kapslarna ska tas tillsammans med mat en eller två gånger dagligen.

### *Pediatrik population*

Isotracin ska inte användas för behandling av prepubertal akne och rekommenderas inte till barn under 12 år på grund av otillräckliga data avseende effekt och säkerhet.

### *Vuxna (även ungdomar och äldre):*

Behandlingen med isotretinoin bör inledas med en dos på 0,5 mg/kg dagligen. Klinisk effekt av isotretinoin samt vissa av biverkningarna är dosrelaterade och varierar från patient till patient. Detta innebär att dosen måste justeras individuellt under behandlingen. För de flesta patienter ligger dosen på 0,5–1,0 mg/kg dagligen.

Långsiktig förbättrings- och återfallsfrekvens har ett närmare samband med den totala dos som administreras än med behandlingens duration eller daglig dos. Ingen väsentlig ytterligare behandlingstvinst har kunnat påvisas utöver en kumulativ behandlingsdos på 120–150 mg/kg. Behandlingens duration beror på den individuella dagliga dosen. En behandlingstid på 16–24 veckor är normalt tillräckligt för att uppnå förbättring.

Hos de flesta patienter uppnås fullständig utläkning av aknen efter en enda behandlingskur. Vid definitivt återfall kan ytterligare en behandlingskur med isotretinoin övervägas, med samma dagliga dos och kumulativa behandlingsdos. Eftersom ytterligare förbättring av aknen kan observeras upp till 8 veckor efter att behandlingen har avslutats bör en eventuell ytterligare behandlingskur inte övervägas förrän minst denna tidsperiod har förflutit.

### *Patienter med nedsatt njurfunktion*

Hos patienter med svår njurinsufficiens bör behandlingen inledas med en lägre dos (t.ex. 10 mg/dag). Dosen bör därefter ökas upp till 1 mg/kg/dag eller tills patienten får maximal tolererad dos (se avsnitt 4.4).

### *Patienter med intolerans*

Hos patienter som visar svår intolerans mot den rekommenderade dosen kan behandlingen fortsättas vid en lägre dos, med längre behandlingstid och ökad risk för återfall som följd. För att uppnå maximal effekt hos dessa patienter bör behandlingen normalt fortsättas vid högsta tolererade dos.

### Administreringssätt

Oral användning.

## **4.3 Kontraindikationer**

Isotracin är kontraindicerat för kvinnor som är gravida eller ammar (se avsnitt 4.6).

Isotracin är kontraindicerat för kvinnor i barnafödande ålder, såvida de inte uppfyller villkoren i Graviditetsförebyggande programmet (se avsnitt 4.4).

Isotracin är dessutom kontraindicerat för patienter med överkänslighet mot isotretinoin eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1. Isotracin innehåller raffinerad sojaolja hydrogenerad vegetabilisk olja och hydrogenerad sojaolja. Därför är Isotracin kontraindicerat för patienter som är allergiska mot jordnötter eller soja.

Isotracin är dessutom kontraindicerat för patienter med något av följande

- Leverinsufficiens
- Kraftigt förhöjda värden av blodfetter
- Hypervitaminos A
- Samtidig behandling med tetracykliner (se avsnitt 4.5)

## **4.4 Varningar och försiktighet**



### **Teratogena effekter**

[PRODUKTNAMN] är en potent human teratogen som inducerar en hög frekvens av svåra och livshotande missbildningar.

**[PRODUKTNAMN] är absolut kontraindicerat för:**

- Gravida kvinnor
- Fertila kvinnor om inte alla villkor i det graviditetsförebyggande programmet uppfylls

### **Graviditetsförebyggande program**

Detta läkemedel är TERATOGENT.

Isotracin är kontraindicerat för fertila kvinnor, såvida de inte uppfyller samtliga villkor i nedanstående graviditetsförebyggande program:

- Kvinnan har svår akne (till exempel nodulär eller konglobat akne eller akne med risk för permanent ärrbildning) som inte kontrolleras med adekvat standardbehandling med systemiska antibakteriella läkemedel och lokalbehandling (se avsnitt 4.1).
- Möjlighet att bli gravid måste bedömas för alla kvinnliga patienter.
- Hon förstår den teratogena risken.
- Hon är införstådd med behovet av strikt uppföljning varje månad.
- Hon förstår och accepterar behovet av effektiva preventivmedel, utan uppehåll, med start 1 månad före behandlingen, under hela behandlingsperioden och under ytterligare 1 månad efter behandlingens slut. Åtminstone ett mycket effektivt preventivmedel (dvs. i en användaroberoende form) eller två kompletterande användarberoende preventivmedel ska användas.
- De individuella omständigheterna ska utvärderas i varje enskilt fall när preventivmedel ska väljas. Det är viktigt att involvera patienten i diskussionen för att säkerställa hennes engagemang och följsamhet med de valda åtgärderna.
- Även om hon har amenorré måste hon följa samtliga råd om effektiva preventivmedel.
- Hon är informerad om och förstår de möjliga konsekvenserna av en graviditet och vikten av att snabbt kontakta läkaren om det finns en risk för graviditet eller om hon kunna vara gravid.
- Hon är införstådd med och accepterar behovet av att genomgå regelbundna graviditetstest, före behandling, helst en gång i månaden under behandling och 1 månad efter avslutad behandling.
- Hon har bekräftat att hon är införstådd med de risker och nödvändiga försiktighetsåtgärder som associeras med användningen av isotretinoin.

Dessa villkor gäller även kvinnor som i nuläget inte är sexuellt aktiva, såvida inte förskrivaren anser att det finns tungt vägande skäl som indikerar att det inte finns någon risk för graviditet.

Förskrivaren måste säkerställa följande:

- Att patienten uppfyller ovanstående villkor för att förhindra graviditet, däribland bekräftelse på att hon har förstått ovanstående på ett tillfredställande sätt.
- Att patienten har godkänt ovanstående villkor.
- Att patienten förstår att hon måste använda ett mycket säkert preventivmedel på ett konsekvent och korrekt sätt (dvs. en användaroberoende form) eller två komplementära användarberoende former av preventivmedel, under minst 1 månad före behandlingen och fortsätta att använda ett effektivt preventivmedel under hela behandlingsperioden och under minst 1 månad efter avslutande av behandlingen.
- Att ett negativt resultat från ett graviditetstest har erhållits före, under tiden och 1 månad efter avslutande av behandlingen. Datum för och resultaten från graviditetstesterna ska dokumenteras.

Om en kvinna som behandlas med isotretinoin blir gravid måste behandlingen avbrytas och patienten ska remitteras till en läkare som är specialiserad på eller har erfarenhet av teratologi för utvärdering och rådgivning.

Skulle graviditet inträffa efter avslutad behandling finns det en risk för svår och allvarlig missbildning hos fostret. Denna risk kvarstår tills produkten helt har eliminerats, vilket är inom en månad efter avslutad behandling.

### **Preventivmedel**

Kvinnliga patienter måste försees med omfattande information om att förhindra graviditet och bör remitteras till preventivmedelsrådgivning om de inte använder effektivt preventivmedel i nuläget. Om den förskrivande läkaren inte har möjlighet att tillhandahålla sådan information ska patienten hänvisas till relevant sjukvårdspersonal.

Minimikravet är att fertila kvinnliga patienter måste använda minst ett effektivt preventivmedel (dvs. en användarberoende form) eller två komplementära användarberoende former av preventivmedel. Preventivmedlet ska användas under minst 1 månad före behandlingen och fortsätta att användas under hela behandlingsperioden och under minst 1 månad efter avslutad behandling med Isotracin, även hos patienter med amenorré.

När preventivmedlet ska väljas ska de individuella omständigheterna i varje enskilt fall utvärderas. Det är viktigt att involvera patienten i diskussionen för att säkerställa hennes engagemang och följsamhet med de valda åtgärderna.

### **Graviditetstest**

Det är rekommenderat att medicinskt övervakade graviditetstester med en sensitivitet på minst 25 mIU/ml utförts i enlighet med lokal praxis, enligt följande:

#### Innan behandlingen påbörjas:

Minst 1 månad efter att patienten har börjat använda preventivmedel och kort före den första förskrivningen (företrädesvis några dagar) ska patienten genomgå ett medicinskt övervakat graviditetstest. Detta test ska säkerställa att patienten inte är gravid när hon börjar behandlingen med isotretinoin.

#### Uppföljningsbesök

Uppföljningsbesök bör bokas regelbundet, helst en gång i månaden. Behovet av upprepade medicinskt övervakade graviditetstester varje månad ska avgöras enligt lokal praxis med hänsyn till patientens sexuella aktivitet och den senaste tidens menstruationsanamnes (onormal menstruation, utebliven menstruation eller amenorré) och preventivmedel. Vid behov ska ett uppföljande graviditetstest göras samma dag som förskrivningsbesöket eller högst 3 dagar före besöket hos förskrivaren.

#### Behandlingens slut

Kvinnor ska genomgå ett slutligt graviditetstest 1 månad efter avslutad behandling.

### **Förskrivnings- och expedieringsbegränsningar**

Förskrivning av Isotracin till fertila kvinnor bör begränsas till 30 dagars behandling för att möjliggöra regelbunden uppföljning, inklusive graviditetstester och övervakning. Helst ska graviditetstest, utskrift av recept och expediering av isotretinoin ske samma dag.

Denna månadsvisa uppföljning gör det möjligt att säkerställa att regelbundna graviditetstester och övervakning genomförs och att patienten inte är gravid innan hon fortsätter med läkemedlet.

### **Manliga patienter**

Tillgängliga data tyder på att den nivå av exponering som modern utsätts för via sperma från patienter som får isotretinoin inte är tillräckligt hög för att associeras med de teratogena effekterna

av isotretinoin. Manliga patienter ska påminnas om att de inte får dela med sig av läkemedlet till någon annan, särskilt inte till kvinnor.

### ***Ytterligare försiktighetsåtgärder***

Patienterna ska instrueras att aldrig ge detta läkemedel till någon annan och att återlämna eventuella oanvända kapslar till apoteket när behandlingen är avslutad.

Patienter ska inte lämna blod under behandlingen och inom 1 månad efter utsättning av Isotracin på grund av den möjliga risken för fostret hos en gravid kvinna som får en blodtransfusion.

### ***Utbildningsmaterial***

För att hjälpa förskrivare, apotekspersonal och patienter att undvika fostrexponering för Isotracin ska innehavaren av godkännande för försäljning tillhandahålla utbildningsmaterial för att förstärka varningarna för teratogeniteten hos Isotracin, för att betona vikten av preventivmedel innan behandlingen inleds och för att ge vägledning om behovet av graviditetstester.

Läkaren ska förse samtliga patienter, både manliga och kvinnliga, med fullständig patientinformation om den teratogena risken och de stränga åtgärderna för att förhindra graviditet som specificeras i avsnittet ”Graviditetsförebyggande program”.

### ***Psykiska störningar***

Depression, försämring av befintlig depression, oro/ångest, tendens till aggressivitet, humörsvängningar, psykotiska symtom och, i mycket sällsynta fall, har självmordstankar, självmordsförsök och självmord rapporterats hos patienter som behandlats med isotretinoin (se avsnitt 4.8). Särskild försiktighet ska iakttas för patienter med depression i anamnesen, och alla patienter ska övervakas noggrant beträffande tecken på depression och ska remitteras till lämplig behandling om nödvändigt. Att avbryta behandlingen med isotretinoin är eventuellt inte tillräckligt för att lindra symtomen och därför kan ytterligare psykiatrisk eller psykologisk utvärdering vara nödvändig.

Medvetenhet hos familj och vänner kan vara till hjälp för att upptäcka en försämring av patientens psykiska hälsa.

### ***Hud och subkutan vävnad***

Akut försämring av akne förekommer ibland inledningsvis under behandlingen, men detta avtar med fortsatt behandling, vanligen inom 7–10 dagar, och vanligen krävs ingen dosjustering.

Exponering för intensivt solljus eller UV-strålning bör undvikas. Vid behov ska en solskyddsprodukt med hög skyddsfaktor, minst SPF 15, användas.

Aggressiv kemisk dermabrasion och hudbehandling med laser ska undvikas av patienter som får isotretinoin under en period på 5–6 månader efter avslutad behandling, på grund av risken för hypertrofisk ärrbildning på atypiska områden och i mer sällsynta fall postinflammatorisk hyper- eller hypopigmentering i de behandlade områdena. Hårborttagning med vax bör undvikas av patienter som får isotretinoin under en period på minst 6 månader efter avslutad behandling, på grund av risken för avskrapning av epidermis.

Samtidig administrering av isotretinoin och lokala keratolytiska eller exfoliativa medel mot akne bör undvikas eftersom lokal irritation kan förvärras (se avsnitt 4.5).

Patienterna bör rådas att använda en fuktgivande hudsalva eller hudkräm och läppbalsam från det att behandlingen inleds, eftersom Isotracin sannolikt orsakar torr hud och torra läppar.

Det har förekommit rapporter efter läkemedlets godkännande om allvarliga hudreaktioner (t.ex. erythema multiforme (EM), Stevens-Johnsons syndrom (SJS) och toxisk epidermal nekrolys (TEN)) som har associerats med användning av isotretinoin. Eftersom dessa biverkningar kan vara

svåra att skilja från andra hudreaktioner som kan uppstå (se avsnitt 4.8) ska patienterna upplysas om tecken och symtom samt övervakas noggrant med avseende på allvarliga hudreaktioner. Om det föreligger en misstänkt allvarlig hudreaktion ska behandlingen med isotretinoin avbrytas.

### ***Allergiska reaktioner***

Sällsynta fall av anafylaktiska reaktioner har rapporterats, i vissa fall efter tidigare lokal exponering för retinoider. Sällsynta fall av allergiska hudreaktioner har rapporterats. Allvarliga fall av allergisk vaskulit, ofta med purpura (blåmärken och röda fläckar) på extremiteterna samt extrakutant engagemang har rapporterats. Vid allvarliga allergiska reaktioner ska behandlingen avbrytas och patienten övervakas noggrant.

**Isotracin 10 mg: Nykockin.** Kan orsaka allergiska reaktioner.

**Isotracin 20 mg: Para-orange.** Kan orsaka allergiska reaktioner.

### ***Ögon***

Torra ögon, hornhinneopacitet, försämrat mörkerseende och keratit försvinner vanligen efter avslutad behandling. Torra ögon som inte har försvunnit efter avslutad behandling har rapporterats. Torra ögon kan avhjälpas genom att man applicerar en smörjande ögonsalva eller tårersättningsmedel. Kontaktlinsintolerans kan uppstå och kan innebära att patienten måste bära glasögon under behandlingen.

Försämrat mörkerseende har också rapporterats och uppstod plötsligt hos vissa patienter (se avsnitt 4.7). Patienter som upplever synsvårigheter ska remitteras till oftalmolog för expertutlåtande. Utsättning av Isotracin kan vara nödvändigt.

### ***Muskuloskeletal systemet och bindväv***

Myalgi, artralgi och förhöjda värden av kreatinfosfokinase i serum har rapporterats hos patienter som får isotretinoin, särskilt hos patienter som är mycket fysiskt aktiva (se avsnitt 4.8). I vissa fall kan detta utvecklas till eventuell livshotande rabdomyolys.

Benförändringar inklusive prematur epifysslutning, hyperostos och förkalkning av senor och ligament har förekommit efter flera års administrering vid mycket höga doser för behandling av keratiniseringsrubbingar. Dosnivåerna, behandlingens varaktighet och den totala kumulativa dosen för dessa patienter överskred i allmänhet kraftigt det som rekommenderas för behandling av akne.

Sakroilit har rapporterats hos patienter som exponerats för isotretinoin. För att skilja sakroilit från andra orsaker till ryggsmärta hos patienter med kliniska tecken på sakroilit kan ytterligare bedömning behövas, bland annat med bilddiagnostiska metoder såsom MR. I fall som rapporterats efter godkännande för försäljning förbättrades sakroiliten efter utsättning av <läkemedlets namn> och lämplig behandling.

### ***Idiopatisk (godartad) intrakraniell hypertension***

Fall av idiopatisk intrakraniell hypertension har rapporterats, varav några i samband med samtidig användning av tetracykliner (se avsnitt 4.3 och 4.5). Tecken och symtom på idiopatisk intrakraniell hypertension är bland annat huvudvärk, illamående och kräkning, synstörningar och papillödem. Patienter som utvecklar idiopatisk intrakraniell hypertension bör omedelbart sluta att ta Isotracin.

### ***Lever och gallvägar***

Leverenzymerna bör kontrolleras innan behandlingen påbörjas, en månad efter att behandlingen har påbörjats och därefter med tre månaders intervall, såvida inte mer frekvent övervakning är kliniskt indicerad. Övergående och reversibla förhöjningar av levertransaminaser har rapporterats. I många fall har dessa förändringar legat inom det normala intervallet och värdena har återgått till ursprunglig nivå under behandlingen. Vid bestående kliniskt relevant förhöjning av transaminasnivåerna bör dock en sänkning av dosen eller utsättning av behandlingen övervägas.

### ***Njurinsufficiens***

Njurinsufficiens och njursvikt påverkar inte de farmakokinetiska egenskaperna hos isotretinoin. Därför kan Isotracin ges till patienter med njurinsufficiens. Det är emellertid rekommenderat att patienterna börjar med en låg dos och titreras upp till den maximala tolererade dosen (se avsnitt 4.2).

### ***Lipidmetabolism***

Lipider i serum (fastevärden) bör kontrolleras innan behandlingen påbörjas, en månad efter att behandlingen har påbörjats och därefter tre gånger med en månads intervall, såvida inte mer frekvent övervakning är kliniskt indicerad. Förhöjda värden av lipider i serum återgår vanligen till normal nivå när dosen reduceras eller behandlingen avbryts och kan även svara på kostförändringar.

Isotretinoin har associerats med en ökning av triglyceridnivåerna i plasma. Isotracin ska sättas ut om hypertriglyceridemin inte kan kontrolleras på en acceptabel nivå eller om symtom på pankreatit uppstår (se avsnitt 4.8). Nivåer över 800 mg/dl eller 9 mmol/l associeras ibland med akut pankreatit, vilket kan vara livshotande.

### ***Magtarmkanalen***

Isotretinoin har associerats med inflammatorisk tarmsjukdom (inklusive regional ileit) hos patienter som inte tidigare haft magtarmsjukdomar. Patienter som upplever svår (blodig) diarré ska omedelbart sluta att ta Isotracin.

### ***Fruktosintolerans***

Isotracin innehåller sorbitol. Patienter med hereditär fruktosintolerans ska inte ta detta läkemedel.

### ***Högriskpatienter***

För patienter som lider av diabetes, övervikt, alkoholism eller störd lipidmetabolism, och som får behandling med Isotracin, kan mer frekventa kontroller av serumvärden av lipider och/eller blodsocker vara nödvändigt. Förhöjda fastevärden för blodsocker har rapporterats, och nya fall av diabetes har diagnostiserats under behandling med isotretinoin.

## **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

Patienterna får inte ta A-vitamin som samtidig behandling på grund av risken för att utveckla hypervitaminos A.

Fall av idiopatisk (godartad) intrakraniell hypertension (pseudotumor cerebri) har rapporterats vid samtidig användning av isotretinoin och tetracykliner. Samtidig behandling med tetracykliner måste därför undvikas (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Samtidig administrering av isotretinoin och topikala keratolytiska eller exfoliativa medel mot akne bör undvikas eftersom lokal irritation kan förvärras (se avsnitt 4.4).

## **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

### Graviditet:

**Graviditet är en absolut kontraindikation för behandling med Isotracin, (se avsnitt 4.3). Kvinnor i barnafödande ålder ska använda effektivt preventivmedel under tiden och upp till en månad efter avslutad behandling. Om patienten trots de följande försiktighetsåtgärderna blir gravid under behandlingen med Isotracin eller under månaden därefter är risken mycket stor för svåra och allvarliga missbildningar hos fostret.**

De missbildningar av fostret som associeras med exponering för isotretinoin är bland andra missbildningar i centrala nervsystemet (hydrocefalus, cerebellära missbildningar/abnormaliteter, mikrocefali), ansiktsdysmorfi, gomspalt, missbildningar av ytterörat (avsaknad av ytteröra, små

eller inga yttre hörselgångar), ögonabnormaliteter (mikroftalmi), kardiovaskulära missbildningar (konotrunkala missbildningar såsom Fallots tetrad, transposition av de stora blodkärlen, septumdefekter) samt abnormalitet i tymus och bisköldkörtel. Det föreligger också en ökad incidens av spontana aborter.

Om en kvinna som behandlas med Isotracin, blir gravid måste behandlingen avbrytas och patienten ska remitteras till en läkare som är specialiserad på eller har erfarenhet av teratologi för utvärdering och rådgivning.

#### Amning:

Isotretinoin är ytterst lipofilt och därför är det högst sannolikt att det överförs till bröstmjolk. På grund av risken för biverkningar hos modern och det exponerade barnet är användning av isotretinoin kontraindicerad hos ammande mödrar (se avsnitt 4.3).

#### Fertilitet:

Isotretinoin i terapeutiska doser påverkar inte antalet spermier, deras rörlighet eller morfologi och äventyrlar inte embryots bildning eller utveckling om det är mannen som använder isotretinoin.

### **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Isotracin kan ha effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

Ett antal fall av försämrat mörkerseende har förekommit under behandling med isotretinoin och har i sällsynta fall kvarstått efter behandlingen (se avsnitt 4.4 och 4.8). Eftersom detta uppstod plötsligt hos vissa patienter bör patienterna varnas för detta potentiella problem och uppmanas att vara försiktiga när de framför fordon eller använder maskiner.

Det har i mycket sällsynta fall rapporterats dåsighet, yrsel och synstörningar. Patienterna bör varnas för att de, om någon av dessa effekter uppstår, inte ska framföra fordon, använda maskiner eller delta i andra aktiviteter som innebär att dessa symtom kan göra att de själva eller andra utsätts för risker.

### **4.8 Biverkningar**

Vissa av de biverkningar som associeras med användning av isotretinoin är dosrelaterade. Biverkningarna är i allmänhet reversibla efter dosändring eller utsättning av behandlingen, men vissa kan kvarstå även efter avslutad behandling. Följande symtom är de vanligaste biverkningarna som har rapporterats med isotretinoin: torr hud, torra slemhinnor, till exempel på läpparna (keilit), i näsan (epistaxis) och ögonen (konjunktivit).

#### Tabell över biverkningar

Incidensen för dessa biverkningar har beräknats utifrån poolade data från kliniska prövningar som omfattade 824 patienter samt utifrån data som framkommit efter läkemedlets godkännande.

Biverkningarna är listade nedan efter MedDRA klassificering av organsystem och kategorier av frekvens. Frekvenskategorier definieras som:

Mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ), Vanliga ( $\geq 1/100$  till  $< 1/10$ ), Mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$  till  $< 1/100$ ), Sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$  till  $< 1/1\ 000$ ), Mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ ), Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Inom varje frekvensgrupp och klassificering av organsystem presenteras biverkningarna i ordningsföljd efter minskande allvarlighetsgrad.

Organsystemkl assificering	Mycket vanliga	Vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekven s*
Infektioner och infestationer				Grampositiv (mukokutan) bakteriell infektion	

<b>Organsystemklassificering</b>	<b>Mycket vanliga</b>	<b>Vanliga</b>	<b>Sällsynta</b>	<b>Mycket sällsynta</b>	<b>Ingen känd frekvens*</b>
<b>Blodet och lymfsystemet</b>	Trombocytopeni, anemi, trombocytos, förhöjd sänka	Neutropeni		Lymfadenopati	
<b>Immunsystemet</b>			Anafylaktiska reaktioner, överkänslighet, allergiska hudreaktioner		
<b>Metabolism och nutrition</b>				Diabetes mellitus, hyperurikemi	
<b>Psykiska störningar</b>			Depression, förvärrad depression, oro/ångest tendens till aggressivitet, humörsvängningar.	Själv mord, självmordsförsök, självmordstankar, psykotisk störning, onormalt beteende	
<b>Centrala och perifera nervsystemet</b>		Huvudvärk		Benign intrakraniell hypertension, konvulsioner, dåsighet, yrsel	
<b>Ögon</b>	Blefarit, konjunktivit, torra ögon, ögonirritation			Papillödem (som ett tecken på benign intrakraniell hypertension), katarakt, färgblindhet (nedsatt färgseende), kontaktlinsintolerans, hornhinneopacitet, nedsatt mörkerseende, keratit, ljusskygghet, synstörningar, dimsyn	
<b>Öron och balansorgan</b>				Nedsatt hörsel	
<b>Blodkärl</b>				Vaskulit (exempelvis Wegeners granulomatos, allergisk vaskulit)	
<b>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</b>		Nasofaryngit, epistaxis, torr näsa		Bronkospasm (särskilt hos patienter med astma), heshet	
<b>Magtarmkanalen</b>				Inflammatorisk tarmsjukdom, kolit, ileit,	

<b>Organsystemklassificering</b>	<b>Mycket vanliga</b>	<b>Vanliga</b>	<b>Sällsynta</b>	<b>Mycket sällsynta</b>	<b>Ingen känd frekvens*</b>
				pankreatit gastrointestinal blödning blodig diarré illamående torr hals (se avsnitt 4.4)	
<b>Lever och gallvägar</b>	Förhöjt transaminas (se avsnitt 4.4)			Hepatit	
<b>Hud och subkutan vävnad</b>	Pruritus, utslag erytematöst, dermatit, keilit, torr hud, lokaliserad exfoliation, skör hud (risk för friktionstrauma)		Alopeci	Fulminant akne, förvärrad akne (uppblossande akne), erytem (ansikte), exantem, hårsjukdomar, hirsutism, nageldystrofi, paronyki, ljuskänslighetsreaktion, pyogent granulom, hyperpigmentering av huden, ökad svettning	Erythem a multiforme, Stevens-Johnson syndrom, toxisk epidermal nekrolys
<b>Muskuloskeletala systemet och bindväv</b>	Artralgi, myalgi, ryggsmärta (särskilt hos barn och ungdomar)			Artrit, kalcinos (förkalkning av ligament och senor), prematur epifysslutning, exostos, (hyperostos), nedsatt bentäthet, tendonit	Rabdomyolys, Sakroilit
<b>Njurar och urinvägar</b>				Glomerulonefrit	Uretrit
<b>Reproduktionsorgan och bröstkörtel</b>					Sexuell dysfunktion inklusive erektil dysfunktion och minskad libido, gynekologi, vulvovaginal torrhet
<b>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringssättet</b>				Granulerad vävnad (ökad bildning av), sjukdomskänsla	



Organsystemkl assificering	Mycket vanliga	Vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekven s*
<b>Undersökning ar</b>	Ökade nivåer av triglycerider i blodet, minskat HDL-värde	Förhöjt kolesterol i blodet, förhöjt blodsöcker, hematuri, proteinuri		Förhöjt kreatinfosfokina s i blodet	

\*kan inte beräknas från tillgängliga data

#### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

Webbplats: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Läkemedelsbiverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

## 4.9 Överdoser

Isotretinoin är ett derivat av A-vitamin. Även om den akuta toxiciteten för isotretinoin är låg, kan tecken på hypervitaminos A uppstå vid oavsiktlig överdosering. Manifestationerna av akut vitamin A-toxicitet är bland andra svår huvudvärk, illamående eller kräkning, dåsighet, irritabilitet och pruritus. Tecken och symtom på oavsiktlig eller avsiktlig överdosering med isotretinoin är troligen liknande. Dessa symtom kan förväntas vara reversibla och avta utan behov av behandling.

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: medel mot akne, retinoider för behandling av akne.

ATC-kod: D10BA01

#### **Verkningsmekanism**

Isotretinoin är en stereoisomer av all-trans-retinoinsyra (tretinoin). Den exakta verkningsmekanismen för isotretinoin har ännu inte klarlagts i detalj, men man har konstaterat att den förbättring som observeras i den kliniska bilden av svår akne är associerad med hämmad talgkörtelaktivitet och histologiskt påvisad reduktion av talgkörtlarnas storlek. Dessutom har isotretinoin konstaterats ha en antiinflammatorisk dermal effekt.

#### **Klinisk effekt och säkerhet**

Ökad förhornning av talgkörtelns epitel leder till avstötning av korneocyter i körtelgången samt blockering av keratin och talgöverskott. Detta följs av komedonbildning och så småningom inflammatoriska lesioner. Isotretinoin hämmar proliferationen av sebocyter och tycks verka mot akne genom att återställa differentieringen. Talg är ett viktigt substrat för tillväxten av *Propionibacterium acnes*, varför minskad talgproduktion hämmar bakteriell kolonisering av utförsången.

### 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

### **Absorption**

Absorptionen av isotretinoin från magtarmkanalen är varierande och doslinjär över det terapeutiska intervallet. Den absoluta biotillgängligheten för isotretinoin har inte bestämts, eftersom substansen inte finns tillgänglig som intravenös beredning för humant bruk, men extrapolering från studier på hund antyder en relativt låg och varierande systemisk biotillgänglighet. När isotretinoin tas tillsammans med föda fördubblas biotillgängligheten jämfört med om det tas på fastande mage.

### **Distribution**

Isotretinoin är i stor utsträckning bundet till plasmaproteiner, huvudsakligen albumin (99,9 %). Distributionsvolymen för isotretinoin hos människa har inte bestämts eftersom isotretinoin inte finns tillgängligt som intravenös beredning för humant bruk. När det gäller människor finns endast knapphändig information om vävnadsdistributionen av isotretinoin. Koncentrationerna av isotretinoin i epidermis är endast hälften så höga som i serum. Plasmakoncentrationerna av isotretinoin är omkring 1,7 gånger högre än i helblod på grund av dålig penetrering av isotretinoin i röda blodkroppar.

### **Metabolism**

Efter oral administrering av isotretinoin har tre huvudsakliga metaboliter identifierats i plasma: 4-oxo-isotretinoin, tretinoin, (all-trans-retinoinsyra) och 4-oxo-tretinoin. Dessa metaboliter har visat biologisk aktivitet i flera *in vitro*-test. 4-oxo-isotretinoin har i en klinisk studie visat sig bidra signifikant till isotretinoins effekt (reducerad talgutsöndringshastighet trots icke mätbara plasmanivåer av isotretinoin och tretinoin). Andra mindre metaboliter är till exempel glukuronidkonjugat. Den huvudsakliga metaboliten är 4-oxo-isotretinoin med plasmakoncentrationer vid steady-state som är 2,5 gånger högre än ursprungssubstansens.

Isotretinoin och tretinoin (all-trans-retinoinsyra) metaboliseras reversibelt (interkonverteras) och metabolismen av tretinoin är därför förbunden med den för isotretinoin. Man uppskattar att 20–30 % av en isotretinoindos metaboliseras genom isomerisering.

Enterohepatisk cirkulation kan spela en betydelsefull roll i farmakokinetiken av isotretinoin hos människa. Metabolismstudier *in vitro* visar att flera CYP-enzym är inblandade i metabolismen av isotretinoin till 4-oxo-isotretinoin och tretinoin. Ingen enskild isoform förefaller ha en dominerande roll. Isotretinoin och dess metaboliter påverkar inte CYP-aktiviteten i någon högre grad.

### **Eliminering**

Efter oral administrering av radioaktivmärkt isotretinoin återfanns ungefär lika stora dosfraktioner i urin och faeces. Efter oral administrering av isotretinoin är den slutgiltiga halveringstiden för eliminering av oförändrad substans hos patienter med akne i medeltal 19 timmar. Den slutgiltiga halveringstiden för eliminering av 4-oxo-isotretinoin är längre med ett medelvärde på 29 timmar.

Isotretinoin är en fysiologisk retinoid och endogena retinoidkoncentrationer uppnås inom cirka två veckor efter isotretinoinbehandlingens slut.

### **Nedsatt leverfunktion**

Eftersom isotretinoin är kontraindicerat för patienter med nedsatt leverfunktion är informationen om kinetiken av isotretinoin begränsad för denna patientgrupp.

### **Nedsatt njurfunktion**

Njursvikt reducerar inte plasmaclearance av isotretinoin eller 4-oxo-isotretinoin signifikant.

## **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

### **Akut toxicitet**

Den akuta orala toxiciteten hos isotretinoin har fastställts hos olika djurslag. LD50 är omkring 2 000 mg/kg för kanin, omkring 3 000 mg/kg för mus och över 4 000 mg/kg för råtta.

### **Kronisk toxicitet**

En långtidsstudie på råtta som pågick i över två år (isotretinoindoserna 2, 8 och 32 mg/kg/dag) visade tecken på partiellt håravfall och förhöjda plasmatriglycerider för de högre doserna. Biverkningspektrat för isotretinoin hos gnagare påminner därmed om A-vitamin, men innefattar inte den kraftiga vävnads- och organförkalkning som observerats med A-vitamin hos råtta. Levercellförändringar som observerats med A-vitamin förekom inte med isotretinoin. Alla observerade biverkningar som förekommer vid hypervitaminos A-syndrom var spontant reversibla efter utsättning av isotretinoin. Även försöksdjur med dåligt allmäntillstånd hade i stort sett återhämtat sig inom 1–2 veckor.

### **Teratogenicitet**

Liksom andra derivat av A-vitamin har isotretinoin i djurförsök visat sig vara teratogent och embryotoxiskt.

På grund av den teratogena potentialen hos isotretinoin finns det terapeutiska konsekvenser vid administrering till kvinnor i barnafödande åldrar (se avsnitt 4.3, 4.4 och 4.6).

### **Mutagenicitet**

Isotretinoin har inte visat sig vara mutagent i djurförsök *in vitro* eller *in vivo*.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

all-*rac*- $\alpha$ -Tokoferylacetat  
hydrogenerad vegetabilisk olja, typ II  
sojaolja, hydrogenerad  
gult vax  
sojaolja, raffinerad  
gelatin  
glycerol  
sorbitol, flytande, partiellt dehydratiserad  
titandioxid (E171)  
renat vatten

10 mg: patentblått (E131)  
nykockin (E124).

20 mg: para-orange (E110).

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

Isotracin 10 mg mjuka kapslar: 3 år.  
Isotracin 20 mg mjuka kapslar: 3 år.

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras vid högst 25 °C. Förvaras i originalförpackningen. Förvara blistret i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Orange PVC/TE/PVdC-aluminiumblister.

*10 mg mjuka kapslar*

Förpackningsstorlekar: 30, 50, 60 och 100 kapslar

*20 mg mjuka kapslar*

Förpackningsstorlekar: 30, 50, 60 och 100 kapslar

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

## **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion**

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

2care4 Generics ApS  
Stenhuggervej 12-14  
6710 Esbjerg V  
Danmark

## **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

10 mg: 36975

20 mg: 36976

## **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för första godkännandet: 01.03.2021

## **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

17.2.2022