

VALMISTEYHTEENVETO

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

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Isotretinoin Actavis 40 mg kapseli, pehmeä

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi pehmeä kapseli sisältää 40 mg isotretinoiinia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

Puhdistettu soijaöljy 198,72 mg

Hydrattu soijaöljy 21 mg

Osittain hydrattu soijaöljy 45,65 mg

Nestemäinen sorbitoli (kiteytymätön) (E420) 23,75 mg

Paraoranssi (E110) 0,065 mg

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kapseli, pehmeä.

Vaalean oranssi, soikea, pehmeä liivatekapseli, joka sisältää keltaoranssia sameaa viskoosia nestettä

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

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

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

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

Aikuiset, mukaan lukien nuoret ja vanhuks:

Isotretinoinihoito aloitetaan annoksella 0,5 mg/kg/vrk. Vaste isotretinoinihoidolle 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 hoitajakso riittää aknen parantamiseen. Jos akne selvästi uusiutuu, voidaan harkita hoidon uusimista samalla päivittäisellä annoksella ja kumulatiivisella kokonaisannoksella. Aknen paraneminen jatkuu usein jopa kahdeksan viikon ajan hoidon lopettamisen jälkeen, eikä hoidon uusimista tulisi harkita ennen tämän ajanjakson päättymistä.

Potilaat, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta:

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

Pediatriset potilaat:

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

Potilaat, jotka eivät siedä suositeltua annosta:

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

Jos suositeltua annosta ei saavuteta 40 mg:n kapseleilla, muita vahvuuksia on saatavana.

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).

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

Isotretinoin Actavis 40 mg on vasta-aiheinen potilailla, jotka ovat yliherkkiä isotretinoiinille, soijalle, maapähkinälle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Isotretinoiini on lisäksi vasta-aiheinen potilailla, joilla on

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

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Teratogeenisuus

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

Isotretinoin Actavis on ehdottoman vasta-aiheinen

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

Raskaudentehkäsiohjelma

Tämä lääkevalmiste on TERATOGEENINEN.

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

- Naisella on vaikea, aikaisempaan asianmukaiseen systeemiseen antibioottihoitoon ja paikalliseen hoitoon reagoimaton akne, kuten nodulaarinen akne, *acne conglobata* tai akne, johon liittyy pysyvän arpeutumisen vaara (ks. kohta 4.1 ”Käyttöaiheet”).
- Raskaaksi tullen 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 isotretinoinin 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 isotretinoinin käytön aikana, hoito on lopetettava ja potilas ohjattava teratologiaan erikoistuneelle tai siihen perehtyneelle lääkärille arviointia ja neuvontaa varten.

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

Ehkäisy

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

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

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

Raskaustestit

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

Ennen hoidon aloittamista

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

Seurantakäynnit

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

Hoidon lopetus

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

Määräys- ja toimittamisrajoitukset

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

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

Miespotilaat

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

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

Muut varotoimet

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

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

Koulutusmateriaali

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

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

Psyykkiset häiriöt

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

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

Ihon ja ihonalaiskerrosten häiriöt

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

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

Aggressiivista kemiallista ihon hiontaa (dermabraasio) ja ihoon kohdistuvaa laserhoitoa on vältettävä isotretinoinihoidon aikana ja 5–6 kuukauden ajan hoidon lopettamisen jälkeen, sillä toimenpide voi tällöin aiheuttaa hypertrofista arpeutumista epätyypillisillä alueilla ja harvemmin tulehduksen jälkeistä hyper- tai hypopigmentaatiota hoitoalueilla. Karvojen poistoa vahalla isotretinoinihoidon aikana tai kuuden kuukauden sisällä hoidon päättymisestä pitää välttää, koska se voi aiheuttaa orvaskeden ohenemista.

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

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

Isotretinoinin käytön yhteydessä on raportoitu vakavia ihoreaktioita (esim. erythema multiforme, Stevens-Johnsonin -oireyhtymä ja toksinen epidermaalinen nekrolyysi). Koska näitä reaktioita voi olla vaikeaa erottaa muista ihoreaktioista (ks. kohta 4.8), potilaita on informoitava vakavien ihoreaktioiden oireista ja heitä on tarkkaan seurattava vakavien ihoreaktioiden varalta. Jos vakavaa ihoreaktiota epäillään, isotretinoinihoito on lopetettava.

Silmät

Silmien kuivuminen, sarveiskalvon samentumat, hämäränäön heikentyminen ja sarveiskalvotulehdus ovat yleensä lääkityksen loputtua korjaantuvia haittavaikutuksia. Silmien kuivumista voi estää käyttämällä mietoa

silmävoidetta tai silmää kosteuttavia tippoja. Piilolinssit voivat hoidon aikana aiheuttaa silmä-ärsytystä, minkä vuoksi niiden asemesta on käytettävä silmälaseja.

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

Tuki- ja liikuntaelimestön, sidekudosten ja luuston häiriöt

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

Luunmuutoksia on havaittu useiden vuosien korkeiden annosten käytön jälkeen hoidettaessa keratinisaatiohäiriöitä. Luunmuutoksiin 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.

Hyvänlaatuinen kallonsisäisen paineen nousu

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

Maksa- ja sappihäiriöt

Maksaentsyymi-arvot tulee tarkistaa 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 vajaatoiminnasta kärsiville potilaille. On kuitenkin suositeltavaa aloittaa hoito pienellä annoksella ja titrata annos suurimpaan siedettyyn annokseen (ks. kohta 4.2).

Rasva-aineenvaihdunta

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

Isotretinoiinihoitoon on liittynyt plasman triglyseridiarvojen kohoamista. Isotretinoiinihoito on keskeytettävä, mikäli hypertriglyseridemiassa triglyseridien arvoja ei pystytä pitämään hyväksyttävällä tasolla tai pankreatiitin oireita esiintyy (ks. kohta 4.8). Arvoihin, jotka ylittävät 800 mg/dl tai 9 mmol/l, on joskus liittynyt akuuttia pankreatiittia, joka voi johtaa kuolemaan.

Ruoansulatuskanavan häiriöt

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

Allergiset reaktiot

Anafylaktisia reaktioita on raportoitu harvoin. Joissain tapauksissa anafylaktisia reaktioita on ilmennyt silloin, kun potilas on altistunut aikaisemmin paikallisesti käytetyille retinoideille. Allergisia ihoreaktioita on raportoitu harvoin. Vakavaa allergista vaskuliittia, johon usein on liittynyt purppuraa (mustelmia ja punaisia läikkiä) raajoissa ja vaskuliittia muuallakin kuin ihossa, on raportoitu. Vakavat allergiset reaktiot edellyttävät hoidon keskeyttämistä ja huolellista potilaan tilan seuranta.

Isotretinoin Actavis 40 mg sisältää atsoväreihin kuuluvaa paraoranssia (E110), joka voi aiheuttaa allergisia reaktioita.

Riskipotilaat

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

Isotretinoin Actavis 40 mg sisältää sorbitolia.

Yksi kapseli sisältää 23,75 mg sorbitolia (E420).

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

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

Isotretinoinin ja tetrasykliinien samanaikaisen käytön yhteydessä on raportoitu hyvänlaatuista kallonsisäisen paineen nousua (*pseudotumor cerebri* eli aivojen valekasvain). Tetrasykliinien yhdistämistä isotretinoinihoitoon on siksi vältettävä (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

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

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

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

Isotretinoini-altistukseen liittyvät sikiön epämuodostumat voivat olla keskushermoston poikkeavuuksia (vesipää, pikkuaivojen epämuodostumia/poikkeavuutta, pienipäisyyttä), kasvojen epämuodostumia, suulakihalkio, ulkokorvan epämuodostumia (korvalehden puuttuminen, pienet tai puuttuvat korvakäytävät), silmän epämuodostumia (pienisilmäisyyttä), kardiiovaskulaarisia epämuodostumia (sydämen keskirakenteen epämuodostumia, kuten Fallot'n tetralogia, valtasuonten vaihtuminen, väliseinäpuutokset), kateenkorvan ja lisäkilpirauhasen epämuodostumia. Keskenmenojen määrä on myös lisääntynyt.

Jos raskaus todetaan naisella, joka on käyttänyt isotretinoinia, hoito on lopettava. Potilas on ohjattava teratologiaan erikoistuneelle lääkäriin tilanteen arvioimiseksi ja neuvojen saamiseksi.

Imetys

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

Hedelmällisyys

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Isotretinoin Actavis 40 mg -valmisteella on vähäinen tai kohtalainen vaikutus 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 äkillisesti, olisi tästä kerrottava potilaille ja varoitettava heitä olemaan varuillaan ajaessaan autoa tai käyttäessään koneita.

Uneliaisuutta, huimausta ja näköhäiriöitä on raportoitu hyvin harvoin. Jos potilaalla ilmenee 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

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Jotkin haittavaikutuksista ovat annoksesta riippuvaisia. Useimmat haittavaikutukset yleensä poistuvat annoksen pienentämisen 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) ja silmien kuivuus (sidekalvotulehdus).

Taulukoitu luettelo haittavaikutuksista

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

Haittavaikutukset esitetään MedDRA:n elinjärjestelmäluokan ja esiintymistiheyden mukaan. Esiintyvyydet on luokiteltu seuraavasti:

Hyvin yleinen ($\geq 1/10$)

Yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)

Harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)

Hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$)

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

<i>Infektiot</i> Hyvin harvinainen	Grampositiivinen (ihon tai limakalvojen) bakteeri-infektio
<i>Veri ja imukudos</i> Hyvin yleinen	Anemia, kohonnut laskoarvo, trombositopenia, trombositosi
Yleinen	Neutropenia
Hyvin harvinainen	Imusolmuketauti
<i>Immuunijärjestelmä</i> Harvinainen	Allergiset ihoreaktiot, anafylaktiset reaktiot, yliherkkyys

<p><i>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</i> Hyvin harvinainen</p>	<p><i>Diabetes mellitus, hyperurikemia</i></p>
<p><i>Psyykkiset häiriöt</i> Harvinainen</p> <p>Hyvin harvinainen</p>	<p>Masennus, masennuksen voimistuminen, taipumus aggressiivisuuteen, ahdistuneisuus, mielialan vaihtelut</p> <p>Itsemurha, itsemurhayritys, itsemurha- ajatukset, psykoottinen häiriö, poikkeava käytös</p>
<p><i>Hermosto</i> Yleinen</p> <p>Hyvin harvinainen</p>	<p>Päänsärky</p> <p>Hyvänlaatuinen kallonsisäisen paineen nousu, kouristukset, uneliaisuus, huimaus</p>
<p><i>Silmät:</i> Hyvin yleinen:</p> <p>Hyvin harvinainen:</p>	<p>Blefariitti, konjunktiviitti, silmien kuivuminen, silmien ärsytys</p> <p>Sumentunut näkö, kaihi, värisokeus (häiriöt värinäössä), piilolinssien sietokyvyn heikkeneminen, sarveiskalvon samentuminen, hämäränäön heikentyminen, sarveiskalvotulehdus, näköhermon nystyn turvotus (merkinä hyvänlaatuisesta kallonsisäisen paineen noususta), valoherkkyys, näköhäiriöt</p>
<p><i>Kuulo ja tasapainoelin</i> Hyvin harvinainen</p>	<p>Kuulon heikkeneminen</p>
<p><i>Verisuonisto</i> Hyvin harvinainen</p>	<p>Vaskuliitti (esim. Wegenerin granulomatoosi, allerginen vaskuliitti)</p>
<p><i>Hengityselimet, rintakehä ja välirikarsina</i> Yleinen</p> <p>Hyvin harvinainen</p>	<p>Nenäverenvuoto, nenän limakalvojen kuivuus, nenänielun tulehdus</p> <p>Bronkospasmi (erityisesti astmapotilailla), käheys</p>
<p><i>Mahasuolikanava</i> Hyvin harvinainen</p>	<p>Koliitti, ileiitti, kurkun kuivuus, mahasuolikanavan verenvuoto, veriripuli ja tulehduksellinen suolistosairaus, pahoinvointi, pankreatiitti (ks. kohta 4.4)</p>

<p><i>Maksa ja sappi</i> Hyvin yleinen</p> <p>Hyvin harvinainen</p>	<p>Transaminaasientsyymien nousu (ks. kohta 4.4)</p> <p>Hepatiitti</p>
<p><i>Iho ja ihonalainen kudos</i> Hyvin yleinen</p> <p>Harvinainen</p> <p>Hyvin harvinainen</p> <p>Tuntematon</p>	<p>Huulitulehdus, ihotulehdus, kuiva iho, paikallinen hilseily, kutina, punoittava ihottuma, hauras iho (lisääntynyt hankaumien riski)</p> <p>Hiustenlähtö</p> <p><i>Acne fulminans</i>, vaikeutunut akne (punoittava akne), punoitus (kasvoissa), eksanteema, hiusongelmat, hirsutismi, kynnen dystrofia, kynsivallintulehdus, valoyliherkkyysreaktiot, pyogeeninen granulooma, ihon hyperpigmentaatio, lisääntynyt hikoilu</p> <p><i>Erythema multiforme</i>, Stevens-Johnsonin oireyhtymä, toksinen epidermaalinen nekrolyysi</p>
<p><i>Luusto, lihakset ja sidekudos:</i> Hyvin yleinen</p> <p>Hyvin harvinainen</p>	<p>Nivelkipu, lihaskipu, selkäkipu (erityisesti nuorilla potilailla)</p> <p>Niveltulehdus, kalsinoosi (nivelsiteiden ja jänteiden kalkkeutuminen), epifyysilevyjen enneaikainen sulkeutuminen, eksostoosi, (hyperostoosi), alentunut luuntiheys, jännetulehdus, rabdomyolyysi</p>
<p><i>Munuaiset ja virtsatie</i> Hyvin harvinainen</p>	<p>Munuaiskerästulehdus</p>
<p><i>Sukupuolielimet ja rinnat</i> Tuntematon</p>	<p>Sukupuolitoimintojen häiriöt, mukaan lukien erektiohäiriöt ja heikentynyt sukupuolivietti</p>
<p><i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat:</i> Hyvin harvinainen</p>	<p>Granulaatiokudoksen lisääntynyt muodostuminen, huonovointisuus</p>
<p><i>Tutkimukset</i> Hyvin yleinen</p> <p>Yleinen</p> <p>Hyvin harvinainen</p>	<p>Kohonneet veren triglyseridiarvot, laskeneet HDL-arvot</p> <p>Kohonneet veren kolesteroliarvot, kohonneet verensokeriarvot, hematuria, proteinuria</p> <p>Kohonneet veren kreatiinifosfokinaasiarvot</p>

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: www.fimea.fi
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri PL 55
00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Isotretinoiini on A-vitamiinijohdannainen. Vaikka isotretinoiinin akuutti toksisuus on alhainen, voi satunnainen yliannostus aiheuttaa A-vitamiinimyrkytyksen oireita. Akuutti A-vitamiinimyrkytys voi aiheuttaa kovaa päänsärkyä, pahoinvointia tai oksentelua, väsymystä, ärtyneisyyttä 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, 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 ihoon syntyy komedoja ja lopulta tulehdusvaurioita. Isotretinoiini estää talirauhassolujen lisääntymistä ja vaikuttaa 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 määritelty, koska yhdisteestä ei ole saatavissa ihmiselle laskimonsisäisesti annosteltavaa muotoa. Koirilla tehdyistä tutkimuksista voidaan päätellä, että systeeminen hyötyosuus on suhteellisen alhainen ja vaihteleva. Kun isotretinoiini otetaan ruokailun yhteydessä, hyötyosuus kaksinkertaistuu verrattuna paasto-olosuhteisiin.

Jakautuminen

Isotretinoiini sitoutuu voimakkaasti plasman proteiineihin, pääasiassa albumiiniin (99,9 %). Isotretinoiinin jakaantumistilavuutta ihmisellä ei ole määritelty, 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 pitoisuudet plasmassa ovat noin 1,7-kertaiset verrattuna pitoisuuksiin koko veressä. Tämä johtuu isotretinoiinin heikosta penetraatiosta punasoluihin.

Biotransformaatio

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

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

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

Eliminaatio

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

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

Erityisryhmien farmakokinetiikka

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

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Akuutti toksisuus

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

Krooninen toksisuus

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

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

Teratogeenisuus

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

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

Mutageenisuus

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

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kapselin sisältö:

Keltavaha
Puhdistettu soijaöljy
Hydrattu soijaöljy
Osittain hydrattu soijaöljy
all-rac- α - tokoferoli (E307)
Dinatriumedetaatti
Butyylihydroksianisoli (BHA E320)

Kapselin kuori:

Liivate
Glyseroli
Nestemäinen sorbitoli (kiteytymätön)(E420)
Paraoranssi (E110)
Titaanidioksidi (E171)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle ja kosteudelle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

PVC/PVDC/alumiinifolio läpipainopakkaus ja PVC/PCTFE/alumiinifolio läpipainopakkaus.
Pakkauskoot: 15, 20, 30, 50 tai 60 kapselia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Palauta käyttämättä jääneet Isotretinoin Actavis 40 mg -kapselit apteekkiin hävitettäväksi.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Actavis Group PTC ehf.

Reykjavíkurvegi 76-78
IS-220 Hafnarfjörður
Íslanti

8. MYYNTILUVAN NUMERO

27968

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 22.11.2010
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 22.11.2015

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

27.12.2018