

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

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Isotretinoin Orifarm 20 mg kapseli, pehmeä

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

20 mg

Yksi kapseli, pehmeä, sisältää 20 mg isotretinoiinia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

214 mg puhdistettua soijaöljyä /kapseli, pehmeä

40 mg hydrattua soijaöljyä /kapseli, pehmeä

50 mg osittain hydrattua soijaöljyä /kapseli, pehmeä

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kapseli, pehmeä

20 mg: Soikea, punaoranssi pehmeä liivatekapseli (mitat 13 x 8 mm).

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Vaikea, 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

Isotretinoiinia voivat määrätä ainoastaan, erikoislääkärit tai heidän valvonnassaan toimivat lääkärit, joilla on asiantuntemusta systeemisten retinoidien käytöstä vaikean aknen hoidossa. Lääkärin on tunnettava perusteellisesti isotretinoiinihoidon riskit ja seuranta-vaatimukset.

Kapselit otetaan ruokailun yhteydessä kerran tai kaksi kertaa päivässä.

Aikuiset (mukaan lukien nuoret ja vanhukset) ja yli 12-vuotiaat lapset:

Isotretinoiinihoito tulisi aloittaa annoksella 0,5 mg/kg/vrk. Isotretinoiinihoidon vaste ja joidenkin haittavaikutusten ilmeneminen ovat annosriippuvaisia ja vaihtelevat potilaskohtaisesti. Tämän vuoksi annoksen yksilöllinen säätäminen hoidon aikana on välttämätöntä. Suurimmalle osalle potilaista sopiva vuorokausiannos on 0,5-1,0 mg/kg.

Taudin oireiden pitkäaikainen lieveneminen ja taudin uusiutuminen ovat riippuvaisia pikemminkin kokonaisannoksesta kuin pelkästään hoidon kestosta tai päivittäisestä annoksesta. On osoitettu, ettei 120-150 mg/kg kumulatiivisen annoksen ylittävistä annoksista ole todellista lisähyötyä. Hoidon kesto riippuu päivittäisestä annoksesta. 16-24 viikon hoito riittää normaalisti oireiden lievittämiseen.

Yksi hoitokerta on suurimmalle osalle potilaista riittävä aknen parantamiseksi. 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, joten hoidon uusimista ei tulisi harkita ennen tämän ajanjakson päättymistä.

Pediatriset potilaat

<Isotretinoin>-valmisteen käyttöä alle 12-vuotiaille lapsille ei suositella, koska tiedot turvallisuudesta ja tehosta puuttuvat.

Potilaat, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta:

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

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. Hoidon enimmäistehon saavuttamiseksi hoitoa pitäisi tavallisesti jatkaa suurimmalla siedetyllä annoksella.

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).

Isotretinoiini on lisäksi vasta-aiheinen potilailla, joilla on:

- maksan vajaatoiminta
- huomattavasti kohonneet veren lipidiarvot
- A-vitamiinimyrkytys
- yliherkkyys vaikuttavalle aineelle, soijalle, maapähkinälle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille sekä potilailla, jotka
- saavat samanaikaista tetrasykliinilääkitystä (ks. kohta 4.5)

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Teratogeenisuus

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

Isotretinoin Orifarm on ehdottoman vasta-aiheinen

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

Raskaudenehkäisyohjelma

Tämä lääkevalmiste on TERATOGEENINEN.

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

- Potilaalla 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”).
- Raskaaksitulon 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 isotretinoiinihoidon päättymisestä. Tämä koskee myös potilaita, joilla ei ole kuukautisia.

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

Raskaustestit

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

Ennen hoidon aloittamista

Potilaalle on tehtävä terveydenhuoltohenkilöstön valvonnassa raskaustesti vähintään kuukauden kuluttua ehkäisymenetelmän käytön aloittamisesta ja juuri ennen (mieluiten muutama vuorokausi ennen) lääkkeen määräämistä. Näin varmistetaan, ettei potilas ole raskaana aloittaessaan 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, Isotretinoin Orifarm -valmistetta on hyvä määrätä kerrallaan enintään 30 vuorokaudeksi, jotta säännöllinen seuranta raskaustesteineen toteutuisi. Ihanteellisessa tilanteessa raskaustestin tekeminen, valmisteen määrääminen ja Isotretinoin Orifarm -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 Orifarm -valmistetta saavan miehen siemennesteen kautta ei ole riittävä, jotta se aiheuttaisi teratogeenisuutta. Miespotilaita on muistutettava siitä, etteivät he saa antaa lääkettään kenellekään muulle, etenkin naisille.

Muut varotoimet

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

Potilaat eivät saa luovuttaa verta 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.

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

Psyykkiset häiriöt

Isotretinoinihoitoa saaneilla potilailla on raportoitu 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 ihonalaisen kudoksen häiriöt

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

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

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

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

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

Allergiset reaktiot

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

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. Isotretinoinilääkityksen lopettaminen voi olla välttämätöntä.

Luuston, lihasten ja sidekudoksen häiriöt

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

Luumuutoksia (kuten ennen aikaista epifyysilevyjen sulkeutumista, luun liikakasvua ja jänteiden sekä nivelsiteiden kalkkiutumista) on havaittu useiden vuosien korkeiden annosten käytön jälkeen hoidettaessa keratinisaatiohäiriöitä. Näissä tapauksissa annostasot, hoidon kesto ja kokonaisannos ovat yleensä ylittäneet selvästi aknen hoidossa suositellut rajat.

Isotretinoinille 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 Isotretinoin Orifarm -hoidon lopettamisen jälkeen ja asianmukaisella hoidolla.

Idiopaattinen (hyvänlaatuinen) kallonsisäisen paineen nousu (pseudotumor cerebri)

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

Maksa- ja 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 lähtötasolleen hoidon aikana. Jos transaminaasipitoisuudet kuitenkin kohoavat pysyvästi normaaliarvoista, on annoksen pienentämistä tai hoidon keskeyttämistä harkittava.

Munuaisten vajaatoiminta

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

Rasva-aineenvaihdunta

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

Isotretinoiinihoito on yhdistetty kohonneisiin plasman triglyseridiarvoihin. Isotretinoiinihoito on keskeytettävä, mikäli hypertriglyseridemiaa 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.

Ruoansulatuselimistön häiriöt

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

Riskipotilaat

Diabeetikkojen, ylipainoisten potilaiden, alkoholistien tai rasva-aineenvaihdunnan häiriöistä kärsivien potilaiden seerumin rasva-arvoja ja/tai glukoosiarvoja saattaa olla tarpeen mitata tiheämmin isotretinoiinihoidon aikana. Suurentuneita veren paastosokeriarvoja on todettu ja uusia diabetestapauksia diagnosoitu isotretinoiinihoidon aikana.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Samanaikaista A-vitamiinihoitoa tulee välttää A-vitamiinimyrkytysriskin takia.

Isotretinoiinin ja tetrasykliinien samanaikaisen käytön aikana on raportoitu hyvänlaatuisia kallonsisäisen paineen nousuja (*pseudotumor cerebri*). Samanaikaista tetrasykliinihoitoa on siksi vältettävä (ks. kohta 4.3 ja kohta 4.4)

Metotreksaatti

Samanaikainen metotreksaattihoito lisää maksatoksisuuden riskiä. Potilailla, jotka saavat yhtäaikaaisesti retinoidi- ja metotreksaattihoitoa, on tarkkailtava maksatoksisuuden kliinisiä oireita ja merkkejä.

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

4.6 Fertilitetti, raskaus ja imetys

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

Isotretinoiinihoidon alkamiseen liittyvät sikiön epämuodostumat voivat olla keskushermoston poikkeavuuksia (vesipää, aivojen epämuodostumia/poikkeavuudet, pienipäisyys), kasvojen epämuodostumia, suulakihalkio, ulkokorvan epämuodostumia (korvalehden puuttuminen, pienet tai puuttuvat korvakäytävät), silmän epämuodostumia (pienisilmäisyys), kardiovaskulaarisia epämuodostumia (sydämen keskirakenteen epämuodostumat, kuten Fallot'n tetralogia, valtasuonten transposiatio, väliseinien aukot), kateenkorvan ja lisäkilpirauhasen epämuodostumia. Myös keskenmenon vaara on suurempi.

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

Imetys:

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

<Isotretinoin>-valmisteella on vähäinen tai kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

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

Erittäin harvoin on raportoitu uneliaisuutta, huimausta ja näköhäiriöitä. Potilaita on varoitettava siitä, että jos heillä ilmenee jokin näistä haittavaikutuksista, he eivät saa ajaa autoa, käyttää koneita tai osallistua mihinkään muuhun sellaiseen toimintaan, jonka yhteydessä nämä oireet voisivat aiheuttaa vaaraa heille itselleen tai muille.

4.8 Haittavaikutukset

Seuraavat haittavaikutukset ovat isotretinoiinihoidon aikana raportoiduista haittavaikutuksista yleisimpiä: limakalvojen kuivuus kuten esimerkiksi huulten kuivuus (huulitulehdus), nenän limakalvon kuivuus (nenäverenvuoto), silmien kuivuus (sidekalvotulehdus). Jotkin isotretinoiinin käyttöön liittyvistä haittavaikutuksista ovat annoksesta riippuvaisia. Useimmat haittavaikutukset poistuvat hoidon lopettamisen jälkeen. Jotkin haittavaikutuksista saattavat kuitenkin jatkua vielä hoidon lopettamisen jälkeen.

Alla lueteltujen haittavaikutusten yleisyys on määritelty seuraavasti:

Hyvin yleinen ($\geq 1/10$); yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$); melko harvinainen ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); harvinainen ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); hyvin harvinainen ($< 1/10000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Infektiot: Hyvin harvinainen (<1/10 000)	Grampositiivinen (ihon tai limakalvojen) bakteeri-infektio
Veri ja imukudos: Hyvin yleinen (≥1/10)	Anemia, kohonnut laskoarvo, trombosytopenia, trombosytoosi
Yleinen (≥1/100, <1/10)	Neutropenia
Hyvin harvinainen (<1/10 000)	Imusolmuketurvotus
Immuunijärjestelmä: Harvinainen (≥1/10 000, <1/1 000)	Allergiset ihoreaktiot, anafylaktiset reaktiot, yliherkkyys
Aineenvaihdunta ja ravitsemus: Hyvin harvinainen (<1/10 000)	Diabetes mellitus, hyperurikemia
Psyykkiset häiriöt: Harvinainen (≥1/10 000, <1/1 000)	Masennus, masennuksen paheneminen, taipumus aggressiivisuuteen, ahdistuneisuus, mielialan vaihtelu
Hyvin harvinainen (<1/10 000)	Itsemurha, itsemurhayritys, itsemurha-ajatukset, psykoottinen häiriö, poikkeava käytös
Hermosto: Yleinen (≥1/100, <1/10)	Päänsärky
Hyvin harvinainen (<1/10 000)	Hyvänlaatuinen kallonsisäisen paineen nousu, kouristukset, uneliaisuus, huimaus
Silmät: Hyvin yleinen (≥1/10)	Blefariitti, konjunktiviitti, silmien kuivuminen, silmien ärsytys
Hyvin harvinainen (<1/10 000)	Sumentunut näkö, kaihi, värisokeus (häiriöt värinäössä), piilolinssien sietokyvyn heikkeneminen, sarveiskalvon samentuminen, hämäränäön heikentyminen, sarveiskalvotulehdus, näköhermon nystyn turvotus (merkinä hyvänlaatuisesta kallonsisäisen paineen noususta), valoherkkyys, näköhäiriöt
Kuulo ja tasapainoelin: Hyvin harvinainen (<1/10 000)	Kuulon heikkeneminen
Verisuonisto: Hyvin harvinainen (<1/10 000)	Vaskuliitti (esim. Wegenerin granulomatoosi, allerginen vaskuliitti)

<p>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina: Yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$)</p> <p>Hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$)</p>	<p>Nenäverenvuoto, nenän limakalvojen kuivuus, nenänielun tulehdus</p> <p>Bronkospasmi (erityisesti potilailla, joilla on astma), käheys</p>
<p>Ruoansulatuselimistö: Hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$)</p>	<p>Koliitti, ileiitti, kurkun kuivuus, ruoansulatuskanavan verenvuoto, veriripuli ja tulehduksellinen suolistosairaus, pahoinvointi, pankreatiitti (ks. kohta 4.4)</p>
<p>Maksa ja sappi: Hyvin yleinen ($\geq 1/10$)</p> <p>Hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$)</p>	<p>Transaminaasientsyymien tason nousu (ks. kohta 4.4)</p> <p>Hepatiitti</p>
<p>Iho ja ihonalainen kudokset: Hyvin yleinen ($\geq 1/10$)</p> <p>Harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)</p> <p>Hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$)</p> <p>Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)</p>	<p>Huulitulehdus, ihotulehdus, kuiva iho, paikallinen hilseily, kutina, erytematoottinen ihottuma, hauras iho (lisääntynyt hankaumien riski)</p> <p>Hiustenlähtö</p> <p><i>Acne fulminans</i>, vaikeutunut akne (punoittava akne), eryteema (kasvoissa), eksanteema, hiusongelmat, hirsutismi, kynnen dystrofia, kynsivallintulehdus, valoyliherkkyysoireyksiöt, pyogeeninen granulooma, ihon hyperpigmentaatio, lisääntynyt hikoilu</p> <p>Erythema multiforme, Stevens-Johnsonin oireyhtymä, toksinen epidermaalinen nekrolyysi</p>
<p>Luusto, lihakset ja sidekudos: Hyvin yleinen ($\geq 1/10$)</p> <p>Hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$)</p> <p>Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)</p>	<p>Nivelkipu, lihaskipu, selkäkipu (erityisesti nuorilla potilailla)</p> <p>Niveltulehdus, kalsinoosi (nivelsiteiden ja jänteiden kalkkeutuminen), epifyysilevyjen ennenaikainen sulkeutuminen, eksostoosi, (hyperostoosi), alentunut luuntiheys, jännetulehdus, Rabdomyolyyysi</p> <p>Sakroiliitti</p>
<p>Munuaiset ja virtsatiet: Hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$)</p> <p>Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)</p>	<p>Munuaisherästäulehdus</p> <p>Virtsaputkitulehdus</p>

Sukupuolielimet ja rinnat: Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)	Sukupuolitoimintojen häiriöt, mukaan lukien erektiohäiriöt ja heikentynyt sukupuolivietti, gynekomastia, ulkosynnyttimien ja emättimen kuivuus
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat: Hyvin harvinainen (<1/10 000)	Granulaatiokudoksen lisääntynyt muodostuminen, huonovointisuus
Tutkimukset: Hyvin yleinen ($\geq 1/10$) Yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$): Hyvin harvinainen (<1/10 000)	Kohonneet veren triglyseridiarvot, laskeneet HDL-arvot Kohonneet veren kolesteroliarvot, kohonneet verensokeriarvot, hematuria, proteinuria Kohonneet veren kreatiinifosfokinaasiarvot

Haittavaikutusten ilmaantuvuus on laskettu yhdistämällä kliinisistä tutkimuksista saadut 824 potilaan poolatut tiedot ja markkinoilletulon jälkeen hankitut tiedot.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta –tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskus pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista osoitteeseen Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea, Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri, PL 55, FI-00034 Fimea, kotisivu : www.fimea.fi.

4.9 Yliannostus

Isotretinoiini on A-vitamiinin johdannainen. Vaikka isotretinoiinin akuutti toksisuus on alhainen, voi yliannostus aiheuttaa A-vitamiinimyrkytyksen oireita. Akuutti A-vitamiinimyrkytys voi aiheuttaa kovaa päänsärkyä, pahoinvointia tai oksentelua, väsymystä, ärtyisyyttä ja kutinaa. Isotretinoiinin yliannostusoireet ovat luultavasti samankaltaisia. Oireiden voidaan olettaa korjaantuvan itsestään ilman hoitoa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: systeemisesti käytettävät aknelääkkeet
ATC-koodi: D10B A01

Vaikutusmekanismi

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

Teho

Talirauhaskarvatupen epiteelisolujen liikasarveistuminen aiheuttaa sarveissolujen kerääntymistä talirauhastiehyisiin. Sarveisaine ja liiallinen tali tukkivat tiehyen. Tällöin syntyy komedoja ja lopulta tulehtuneita leesioita. Isotretinoiini estää talirauhassolujen lisääntymistä ja vaikuttanee aknessa estämällä

näiden solujen erilaistumista. Tali on *Propionibacterium acnes* -bakteerin tärkein kasvualusta, joten vähentynyt talivuoto vähentää talirauhastiehyen bakteerien määrää.

5.2 Farmakokineetiikka

Imeytyminen

Isotretinoiinin imeytyminen ruuansulatuskanavasta vaihtelee, mutta on hoitoannoksilla lineaarisesti sidoksissa annokseen. Isotretinoiinin absoluuttista hyötyosuutta ei ole määritelty, 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. Isotretinoiinin jakautumisesta kudoksiin ihmisillä tiedetään vain vähän. Isotretinoiinin pitoisuudet orvaskedessä ovat ainoastaan puolet sen pitoisuudesta seerumissa. Isotretinoiinin plasmapitoisuudet ovat noin 1,7-kertaiset koko veren pitoisuuksiin verrattuna. Tämä johtuu isotretinoiinin heikosta pentrytumisestä punasoluihin.

Biotransformaatio

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

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

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

Eliminaatio

Käyttämällä radioaktiivisesti leimattua isotretinoiinia on havaittu suun kautta otetun annoksen jälkeen yhtä suuren määrän lääkeaineesta poistuvan virtsan ja ulosteiden mukana. Lopullinen muuttumattoman lääkeaineen eliminaation puoliintumisaika suun kautta otetun annoksen jälkeen on keskimäärin 19 tuntia. 4-okso-isotretinoiinin lopullinen eliminaation puoliintumisaika on pidempi, keskimäärin 29 tuntia.

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

Farmakokineetiikka erityisryhmillä

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 plasmapuhdistumaa.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Akuutti toksisuus

Isotretinoiinin akuutti oraalinen toksisuus määritettiin useilla eläinlajeilla. LD50-arvo on kaniineilla noin 2000 mg/kg, hiirillä noin 3000 mg/kg ja rotilla yli 4000 mg/kg.

Krooninen toksisuus

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

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

Teratogeenisuus

Eläinkokeissa on osoitettu, että muiden A-vitamiinin johdannaisten tavoin myös isotretinoiini on teratogeeninen ja embryotoksinen.

Isotretinoiinin teratogeenisuuden vuoksi on otettava huomioon tässä valmisteyhteenvedossa mainitut asiat, kun isotretinoiinia määrätään hedelmällisessä iässä olevalle naiselle (ks. kohta 4.3, kohta 4.4 ja kohta 4.6).

Fertiilisyys

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

Mutageenisuus

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

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kapselin sisältö:

mehiläisvaha, keltainen,
soijaöljy, puhdistettu,
soijaöljy, hydrattu,
soijaöljy, osittain kovetettu

Kapselin kuori:

liivate,
glyseroli,
titaanidioksidi (E171),
keltainen rautaoksidi (E 172),
punainen rautaoksidi (E 172).

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30 °C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

PVC/PE/PVDC-alumiini-läpipainopakkaukset.

Pakkauskoot:

30, 50, 60, 98, 100 ja 120 kapselia, pehmeitä.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

Palauta käyttämättömät kapselit apteekkiin.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Orifarm Generics A/S

Energivej 15

DK-5260 Odense S

Tanska

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

20 mg: 24197

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

30-5-2008 /09-02-2010

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

13.01.2023

PRODUKTRESUMÉ

▼ 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

Isotretinoin Orifarm 20 mg kapslar, mjuka

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

20 mg

Varje kapsel, mjuk innehåller 20 mg isotretinoin.

Hjälpämnen med känd effekt:

214 mg sojaolja, raffinerad/kapsel, mjuk

40 mg sojaolja, hydrogenerad/kapsel, mjuk

50 mg sojaolja, delvis hydrogenerad/kapsel, mjuk

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Kapsel, mjuk

20 mg: Ovala, rödorange gelatinkapslar, mjuka (cirka 13 x 8 mm).

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

Isotretinoin 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.

Vuxna (även ungdomar och äldre) och barn i åldrarna 12 år 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 behandlingsvinst 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.

Pediatrik population

Isotretinoin Orifarm rekommenderas inte till barn under 12 år på grund av otillräckliga data avseende effekt och säkerhet.

Patienter med svår njurinsufficiens

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.

4.3 Kontraindikationer

Isotretinoin är kontraindicerat för kvinnor som är gravida eller ammar. (Se avsnitt 4.6).

Isotretinoin är kontraindicerat för kvinnor i barnafödande ålder, såvida de inte uppfyller villkoren i nedanstående program för att förhindra graviditet (se avsnitt 4.4).

Isotretinoin är dessutom kontraindicerat för patienter med något av följande:

- Leverinsufficiens
- Kraftigt förhöjda värden av blodfetter
- Hypervitaminos A
- Överkänslighet mot den aktiva substansen, soja, jordnötter eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1

Samt för patienter som:

- Får samtidig behandling med tetracykliner (se avsnitt 4.5)

4.4 Varningar och försiktighet

Teratogena effekter

Isotretinoin Orifarm är en potent human teratogen som inducerar en hög frekvens av svåra och livshotande missbildningar.

Isotretinoin Orifarm är absolut kontraindicerat för:

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

Graviditetsförebyggande program

Detta läkemedel är TERATOGENT.

Isotretinoin 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 ”Terapeutiska indikationer”).
- 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 användarberoende 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 användarberoende 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 förse 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, 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 av [substansnamn] (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 Isotretinoin Orifarm 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 Orifarm ske samma dag.

Denna månadsvisa uppföljning gör det möjligt att säkerställa att regelbundna graviditetstester och övervakning genomförts 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 Orifarm inte är tillräckligt hög för att associeras med de teratogena effekterna av Isotretinoin Orifarm. 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 isotretinoin 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 isotretinoin ska innehavaren av godkännande för försäljning tillhandahålla utbildningsmaterial för att förstärka varningarna för teratogeniciteten hos isotretinoin, 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 rådats att använda en fuktgivande hudsalva eller hudkräm och läppbalsam från det att behandlingen inleds, eftersom isotretinoin 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.

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 isotretinoin kan vara nödvändigt.

Muskuloskeletala systemet och bindväv

Myalgi, artralgi och förhöjda värden av kreatinfosfokinas i serum har rapporterats hos patienter som får isotretinoin, särskilt hos patienter som är mycket fysiskt aktiva (se avsnitt 4.8).

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 Isotretinoin Orifarm och lämplig behandling.

Idiopatisk (godartad) intrakraniell hypertension (pseudotumor cerebri)

Fall av idiopatisk intrakraniell hypertension har rapporterats, varav några i samband med samtidig användning av tetracykliner (se avsnitt 4.3 och avsnitt 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 isotretinoin.

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 isotretinoin 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. Isotretinoin ska sättas ut om hypertriglyceridemin inte kan kontrolleras på en acceptabel nivå eller om symptom 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 isotretinoin.

Högriskpatienter

För patienter som lider av diabetes, övervikt, alkoholism eller störd lipidmetabolism, och som får behandling med isotretinoin, 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 avsnitt 4.4).

Metotrexat

Ökad risk för levertoxicitet. Patienter som behandlas med retinoider och metotrexat måste övervakas med avseende på kliniska symtom och tecken på levertoxicitet.

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 är en absolut kontraindikation för behandling med isotretinoin (se avsnitt 4.3). Om patienten trots de följande försiktighetsåtgärderna blir gravid under behandlingen med isotretinoin 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), ansiktsdysmorfier, 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 sköldkörtel och bisköldkörtel. Det föreligger också en ökad incidens av spontana aborter.

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.

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.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Isotretinoin Orifarm har mindre eller måttliga 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

Följande symtom är de vanligaste biverkningarna som har rapporterats med isotretinoin: torra slemhinnor, till

exempel på läpparna (keilit), i näsan (epistaxis) och ögonen (konjunktivit), torr hud. 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.

Nedanstående biverkningar delas in utifrån frekvens enligt följande:

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).

Infektioner och infestationer: Mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$)	Grampositiv (mukokutan) bakteriell infektion
Blodet och lymfsystemet: Mycket vanliga ($\geq 1/10$) Vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$) Mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$)	Anemi, förhöjd sänka, trombocytopeni, trombocytos Neutropeni Lymfadenopati
Immunsystemet: Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$ till $< 1/1\ 000$)	Allergiska hudreaktioner, anafylaktiska reaktioner, överkänslighet
Metabolism och nutrition: Mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$)	Diabetes mellitus, hyperurikemi
Psyksiska störningar: Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$ till $< 1/1\ 000$) Mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$)	Depression, förvärrad depression, tendens till aggressivitet, oro/ångest, humörsvingningar. Själv mord, självmordsförsök, självmordstankar, psykotisk störning, onormalt beteende.
Centrala och perifera nervsystemet: Vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$) Mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$)	Huvudvärk Idiopatisk intrakraniell hypertension, konvulsioner, dåsighet, yrsel
Ögon: Mycket vanliga ($\geq 1/10$) Mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$)	Blefarit, konjunktivit, torra ögon, ögonirritation Dimsyn, katarakt, färgblindhet (nedsatt färgseende), kontaktlinsintolerans, hornhinneopacitet, nedsatt mörkerseende, keratit, papillödem (som ett tecken på idiopatisk intrakraniell hypertension), ljusskygghet, synstörningar
Öron och balansorgan: Mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$)	Nedsatt hörsel

<p>Blodkärl: Mycket sällsynta (<1/10 000)</p>	Vaskulit (exempelvis Wegeners granulomatos, allergisk vaskulit)
<p>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum: Vanliga (≥1/100 till <1/10) Mycket sällsynta (<1/10 000)</p>	Epistaxis, torr näsa, nasofaryngit Bronkospasm (särskilt hos patienter med astma), heshet
<p>Magtarmkanalen: Mycket sällsynta (<1/10 000)</p>	Kolit, ileit, torr hals, gastrointestinal blödning, blodig diarré och inflammatorisk tarmsjukdom, illamående, pankreatit (se avsnitt 4.4)
<p>Lever och gallvägar: Mycket vanliga (≥1/10) Mycket sällsynta (<1/10 000)</p>	Förhöjt transaminas (se avsnitt 4.4) Hepatit
<p>Hud och subkutan vävnad: Mycket vanliga (≥1/10) Sällsynta (≥1/10 000 till <1/1 000) Mycket sällsynta (<1/10 000) Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)</p>	Keilit, dermatit, torr hud, lokaliserad exfoliation, pruritus, erytematöst utslag, 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 Erythema multiforme, Stevens-Johnsons syndrom, toxisk epidermal nekrolys
<p>Muskuloskeletala systemet och bindväv: Mycket vanliga (≥1/10) Mycket sällsynta (<1/10 000) Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)</p>	Artralgi, myalgi, ryggsmärta (särskilt hos ungdomar) Artrit, kalcinos (förkalkning av ligament och senor), prematur epifysslutning, exostos, (hyperostos), nedsatt bentäthet, tendonit, rabdomyolys Sakroilit
<p>Njurar och urinvägar: Mycket sällsynta (<1/10 000) Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)</p>	Glomerulonefrit Uretrit

Reproduktionsorgan och bröstkörtel Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)	Sexuell dysfunktion inklusive erektil dysfunktion och minskad libido, gynekomasti, vulvovaginal torrhet
Allmänna symtom och/eller symtom vid administrationsstället: Mycket sällsynta (<1/10 000)	Granulerad vävnad (ökad bildning av), sjukdomskänsla
Undersökningar: Mycket vanliga (≥1/10) Vanliga (≥1/100 till <1/10) Mycket sällsynta (<1/10 000)	Ökade nivåer av triglycerider i blodet, minskat HDL-värde Förhöjt kolesterol i blodet, förhöjt blodsocker, hematuri, proteinuri Förhöjt kreatinfosfokinas i blodet

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

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:

www.fimea.fi
Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea
Biverkningsregistret
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

5.2 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: medel mot akne för systemisk användning, retinoider för behandling av akne.
ATC-kod: D10B A01

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.

Effekt

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 utförsgången.

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 bestämt 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-enzymers 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.

Farmakokinetik hos specifika populationer

Eftersom isotretinoin är kontraindicerat för patienter med nedsatt leverfunktion är informationen om kinetiken av isotretinoin begränsad för denna patientgrupp. 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 hårfall och förhöjda plasmatriglycerider för de högre doserna. Biverkningsspektrat 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, avsnitt 4.4 och avsnitt 4.6).

Fertilitet

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

Mutagenicitet

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

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Kapselns innehåll:

Bivax, gult

Sojaolja, raffinerad

Sojaolja, hydrogenerad

Sojaolja, delvis hydrogenerad

Kapselskal:

Gelatin

Glycerol

Titandioxid (E 171)

Gul järnoxid (E 172)

Röd järnoxid (E 172)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30 °C.

6.6 Förpackningstyp och innehåll

PVC/PE/PVDC-aluminiumblister.

Förpackningsstorlekar:

20 mg: 30, 50, 60, 98, 100 och 120 kapslar, mjuka

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar

Återlämna eventuella oanvända kapslar till apotekspersonalen.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Orifarm Generics A/S

Energivej 15

DK-5260 Odense S

Danmark

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

20 mg: 24197

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

30-5-2008 /09-02-2010

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

13.01.2023