

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 Orion 20 mg pehmeät kapselit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi pehmeä kapseli sisältää 20 mg isotretinoiinia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan: puhdistettu soijaöljy, hydrattu soijaöljy, osittain hydrattu soijaöljy

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kapseli, pehmeä

Kapselit ovat soikeita ja punaoransseja (koko 6).

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.

Kapselit otetaan ruokailun yhteydessä kerran tai kaksi kertaa vuorokaudessa.

Pediatriset potilaat

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

Aikuiset, mukaan lukien nuoret ja ikääntyneet

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 annos on 0,5-1,0 mg/kg/vrk.

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

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

Potilaat, joilla on munuaisten vajaatoiminta

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

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.

4.3 Vasta-aiheet

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

Isotretinoiini on vasta-aiheinen myös naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, elleivät kaikki raskaudenehkäisyohjelmassa mainitut edellytykset täyty (ks. kohta 4.4).

Isotretinoiini on myös vasta-aiheinen potilaille, jotka ovat yliherkkiä vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineelle. Isotretinoin Orion sisältää puhdistettua soijaöljyä, hydrattua ja osittain hydrattua soijaöljyä. Siten Isotretinoin Orion on vasta-aiheinen potilaille, jotka ovat allergisia maapähkinälle tai soijalle.

Isotretinoiini on lisäksi vasta-aiheinen potilaille, joilla on

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

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Teratogeenisuus

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

Isotretinoin Orion on ehdottoman vasta-aiheinen

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

Raskaudenehkäisyohjelma

Tämä lääkevalmiste on TERATOGEENINEN.

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

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

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

Lääkkeen määrääjän on varmistettava seuraavat asiat:

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

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

Jos potilas tulee raskaaksi hoidon päätyttyä, vaikeiden ja vakavien sikiöepämuodostumien 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 riippumaton menetelmä) tai kahta toisiaan täydentävää, käyttäjästä riippuvaista ehkäisymenetelmää. Ehkäisyä on käytettävä vähintään 1 kuukauden ajan hoidon aloittamista, koko hoidon ajan ja vähintään 1 kuukauden ajan isotretinoini-hoidon päättymisestä. Tämä koskee myös potilaita, joilla ei ole kuukautisia.

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

Raskaustestit

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

Ennen hoidon aloittamista:

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

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 Orion -valmistetta on hyvä määrätä kerrallaan enintään 30 vuorokaudeksi, jotta säännöllinen seuranta raskaustesteineen toteutuisi. Ihanteellisessa tilanteessa raskaustestin tekeminen, valmisteen määrääminen ja Isotretinoin Orion -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 Orion -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 isotretinoini-hoidon aikana eivätkä kuukauteen hoidon päättymisen jälkeen, sillä sikiövaurioiden riski on olemassa, jos verensiirron saaja on raskaana.

Koulutusmateriaali

Auttaakseen lääkäreitä, apteekkihenkilökuntaa ja potilaita välttämään sikiön altistumista 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

Isotretinoiini-hoitoa 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. Isotretinoiini-hoidon lopettaminen ei kuitenkaan välttämättä lievitä oireita riittävästi, ja siksi tarkemmat psykiatriset tai psykologiset arvioinnit voivat olla tarpeen.

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

Ihon ja ihonalaiskerrosten häiriöt

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

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

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

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

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

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

Allergiset reaktiot

Anafylaktisia reaktioita on raportoitu harvoin. Joissain tapauksissa anafylaktisia reaktioita on ilmennyt silloin, kun potilas on altistunut aikaisemmin paikallisesti käytetyille retinoideille. Allergisia ihoreaktioita on raportoitu harvoin. Vakavaa allergista vaskuliittia, johon on kuulunut purppuraa (mustelmia ja punaisia läikkiä) 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 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. Isotretinoiinilääkityksen lopettaminen voi olla välttämätöntä.

Tuki- ja liikuntaelimestön, sidekudosten ja luuston häiriöt

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

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

Hyvänlaatuinen kallonsisäisen paineen nousu

Joitakin hyvänlaatuisia kallonsisäisen paineen nousuja on todettu. Jotkut näistä tapauksista liittyvät tetrasykliinien samanaikaiseen käyttöön (ks. kohdat 4.3 ja 4.5). Hyvänlaatuisen kallonsisäisen paineen nousun oireisiin sisältyvät päänsärky, pahoinvointi ja oksentelu, näkökyvyn häiriöt ja näköhermon nystyn turvotus. Kun 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 lähtötasolle hoidon aikana. Jos transaminaasipitoisuudet kuitenkin kohoavat pysyvästi normaaliarvoista, on annoksen pienentämistä tai hoidon keskeyttämistä harkittava.

Munuaisten vajaatoiminta

Munuaisten vajaatoiminta ja munuaissairaus eivät vaikuta isotretinoiinin farmakokinetiikkaan. 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 tiheämpi seuranta ole kliinisesti aiheellista. Seerumin rasva-arvot palautuvat yleensä normaaleiksi annoksen pienentämisen myötä tai hoidon keskeyttämisen jälkeen. Seerumin rasva-arvot voivat korjaantua myös ruokavalioon liittyvien muutosten avulla.

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

Ruoansulatuskanavan häiriöt

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

Riskipotilaat

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

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

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

Isotretinoiinin ja tetrasykliinien samanaikaisen käytön aikana on raportoitu hyvänlaatuisia kallonsisäisen paineen nousuja (*pseudotumor cerebri*). Siksi tetrasykliinien yhdistämistä isotretinoiinihoitoon on vältettävä (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

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

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

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

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

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

Imetys

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

Hedelmällisyys

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Isotretinoiini saattaa vaikuttaa ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

Isotretinoiinihoidon aikana on havaittu tapauksia, joissa hämäränäkökyky on heikentynyt ja joissain harvoissa tapauksissa oire on jatkunut vielä hoidon lopettamisen jälkeen (ks. kohdat 4.4 ja 4.8). Koska haittavaikutus

on ilmaantunut joillakin potilailla äkisti, potilaille tulee kertoa tästä ja varoitettava heitä olemaan varuillaan ajaessaan autoa tai käyttäessään koneita.

Uneliaisuutta, huimausta ja näköhäiriöitä on raportoitu erittäin harvoin. Jos potilaalle tulee näitä haittavaikutuksia, häntä on neuvottava välttämään 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 poistuvat annoksen muuttamisen tai hoidon lopettamisen jälkeen. Jotkin haittavaikutuksista saattavat kuitenkin jatkua vielä hoidon lopettamisen jälkeen. Seuraavat haittavaikutukset ovat isotretinoiinihoidon aikana raportoiduista haittavaikutuksista yleisimpiä: ihon kuivuminen, limakalvojen kuivuus kuten esimerkiksi huulten kuivuus (huultulehdus), nenän limakalvon kuivuus (nenäverenvuoto), silmien kuivuus (konjunktiviitti).

Haittavaikutusten taulukkomuotoinen yhteenveto

Seuraavassa taulukossa ilmoitetut haittavaikutusten ilmaantuvuudet perustuvat kliinisiin tutkimuksiin osallistuneiden 824 potilaan yhdistettyihin tietoihin ja markkinoilletulon jälkeen saatuihin tietoihin. Haittavaikutukset on lueteltu MedDRA-elinjärjestelmän luokkien ja esiintymistiheyksien mukaan. Esiintymistiheyksien määritelmät ovat: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin). Haittavaikutukset on esitetty kussakin esiintymistiheyden ja elinjärjestelmän luokassa vakavuudeltaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 1 Isotretinoiinihoitoa saaneiden potilaiden haittavaikutukset taulukoituina

Elinjärjestelmän luokka	Hyvin yleinen	Yleinen	Harvinainen	Hyvin harvinainen	Tuntematon *
Infektiot				Gram-positiivinen (mukokutaaninen) bakteerinfektio	
Veri ja imukudos	Trombosytopenia, anemia, trombosytoosi, laskon suureneminen	Neutropenia		Lymfadenopatia	
Immuunijärjestelmä			Anafylaktiset reaktiot, yliherkkyys, allerginen ihoreaktio		
Aineenvaihdunta ja ravitsemus				Diabetes mellitus, hyperurikemia	
Psyykkiset häiriöt			Masennus, masennuksen paheneminen, taipumus aggressiivisyyteen, ahdistu-	Itsemurha, itsemurhayritys, itsemurhaajatukset, psykoottinen	

			neisuus, mielialan vaihtelu	häiriö, poikkeava käytös	
Hermosto		Päänsärky		Hyvän- laatuinen kallonsisäisen paineen nousu, konvulsiot, uneliaisuus, heitehuimaus	
Silmät	Luomi- tulehdus, konjunktiviitti, silmien kuivuminen, silmääritys			Papilledema (merkki hyvänlaatui- sesta kallon- sisäisen paineen noususta), kaihi, värisokeus (värinäön häiriöt), piilolinssien aiheuttama ärsytys, sarveiskalvon samentuma, hämäränäön heikkene- minen, sarveiskalvo- tulehdus, valonarkuus, näköhäiriöt, näön hämärtyminen	
Kuulo ja tasapainoelin				Kuulon heikkeneminen	
Verisuonisto				Vaskuliitti (esim. granuloma- toottinen polyangiitti, allerginen vaskuliitti)	
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina		Nasofaryngiitti, nenäverenvuoto, nenän kuivuminen		Bronkospasmi (etenkin astma- potilailla), käheys	
Ruoansulatus- elimistö				Tulehduksel- linen suolistosairaus, koliitti, ileiitti,	

				pankreatiitti, mahasuolikanavan verenvuoto, verinen ripuli, pahoinvointi, nielun kuivuminen (ks. kohta 4.4)	
Maksa ja sappi	Transaminaasi arvojen suureneminen (ks. kohta 4.4)			Maksatulehdus	
Iho ja ihonalainen kudos	Kutina, erytematoottinen ihottuma, ihotulehdus, huulitulehdus, ihon kuivuminen, paikallinen ihon hilseily, ihon hauraus (hankauma-vaurion riski)		Hiustenlähtö	<i>Acne fulminans</i> , aknen vaikeutuminen, punoitus (kasvoissa), eksanteema, hiusongelmat, hirsutismi, kynnen dystrofia, kynnen vierustulehdus, valoherkkyysreaktio, pyogeeninen granulooma, ihon hyperpigmentaatio, hikoilun lisääntyminen	<i>Erythema multiforme</i> , Stevens-Johnsonin oireyhtymä, toksinen epidermaalinen nekrolyysi
Luusto, lihakset ja sidekudos	Nivelkipu, lihaskipu, selkäkipu (etenkin lapsilla ja nuorilla potilailla)			Niveltulehdus, kalsinoosi (nivelsiteiden ja jänteiden kalkkiutuminen), epifyysilevyjen ennenaikainen sulkeutuminen, eksostoosi, (hyperostoosi), luuston haurastuminen, jännetulehdus	Rabdomyolyyysi
Munuaiset ja virtsatie				Glomerulonefriitti	
Sukupuolielimet ja rinnat					Seksuaalitoiminnan häiriöt

					mukaan lukien erektiohäiriö ja vähentynyt seksuaalinen halukkuus, gynekomas-tia, ulkosynnyt-timien ja emättimen kuivuus
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat				Granulaatio-kudos (muodostuksen lisäänty-minen), sairaudentunne	
Tutkimukset	Veren triglyseridi-arvojen suureneminen, HDL-arvon pieneneminen	Veren kolesteroliarvon suureneminen, verensokeri-arvon suureneminen, hematuria, proteinuria		Veren kreatiini-kinaasiarvon suureneminen	

* saatavilla oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin

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, yliannostus voi aiheuttaa A-vitamiinimyrkytyksen oireita. Akuutti A-vitamiinimyrkytys voi aiheuttaa vaikeaa päänsärkyä, pahoinvointia tai oksentelua, väsymystä, ärtyisyyttä ja kutinaa. Isotretinoiinin yliannostusoireet ovat luultavasti samankaltaisia. Näiden oireiden voidaan olettaa korjaantuvan itsestään ilman hoitoa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Aknelääkkeet, retinoidit ATC-koodi: D10BA01

Vaikutusmekanismi

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

Kliininen teho ja turvallisuus

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

5.2 Farmakokineetiikka

Imeytyminen

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

Jakautuminen

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

Biotransformaatio

Oraalisen isotretinoiiniannoksen 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-oksoisotretinoiinin havaittiin kliinisessä tutkimuksessa olevan merkittävä osatekijä isotretinoiinin vaikutuksessa (vähentää talineritystä vaikuttamatta plasman isotretinoiinin ja tretinoiinin pitoisuuksiin). Muihin metaboliitteihin kuuluu glukuronidikonjugaatteja. Isotretinoiinin päämetaboliitti on 4-okso-isotretinoiini, jonka vakaan tilan plasmapitoisuus on 2,5-kertainen kanta-aineeseen verrattuna.

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

Enterohepaattisella kierrolla saattaa olla merkittävä osuus isotretinoiinin farmakokineetiikassa ihmisellä. Ihmisellä on *in vitro* -metaboliattutkimuksin todettu, että useat CYP-entsyymit osallistuvat isotretinoiinin metaboloitumiseen 4-okso-isotretinoiiniksi ja tretinoiiniksi. Yhdelläkään isoentsyymillä ei näytä olevan

määräävää asemaa metaboliassa. Isotretinoiini tai sen metaboliitit eivät vaikuta merkittävästi CYP-entsyymiaktiivisuuteen.

Eliminaatio

Käyttämällä radioaktiivisesti leimattua isotretinoiinia, havaittiin suun kautta otetun annoksen jälkeen yhtä suuren määrän lääkeaineesta poistuvan virtsan ja ulosteiden mukana. Lopullinen muuttumattoman lääkeaineen eliminaation puoliintumisaika suun kautta otetun annoksen jälkeen on keskimäärin 19 tuntia. 4-okso-isotretinoiinin lopullinen eliminaation puoliintumisaika on pidempi, keskimäärin 29 tuntia. Isotretinoiini on fysiologinen retinoidi ja sisäsyntyiset retinoidipitoisuudet saavutetaan noin kahden viikon kuluttua isotretinoiinihoidon lopettamisesta.

Farmakokinetiikka erityisryhmillä

Maksan vajaatoiminta

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

Munuaisten vajaatoiminta

Munuaisten vajaatoiminta ei vähennä merkittävästi isotretinoiinin tai 4-okso-isotretinoiinin plasmapuhdistumaa.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Akuutti toksisuus

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

Krooninen toksisuus

Yli kaksi vuotta kestänyt pitkäaikaistutkimus (isotretinoiiniannokset 2, 8 ja 32 mg/kg/vrk) antoi rotilla näyttöä osittaisesta karvojen menetyksestä ja kohonneista plasman triglyseridiarvoista korkeampien annosten ryhmässä. Isotretinoiinin haittavaikutuskirjo muistuttaa näin ollen jyrksijöillä tavattuja Avitamiinin haittavaikutuksia. Haittavaikutuskirjoon ei kuulu rotilla havaittu A-vitamiinin aiheuttama massiivinen kudosten ja elinten kalkkiutuminen. A-vitamiiniannostelun aikana havaittuja maksasolujen muutoksia ei ilmaantunut isotretinoiinihoidossa. Kaikki A-vitamiinimyrkytyksen oireet poistuivat itsestään, kun isotretinoiinihoito lopetettiin. Jopa koe-eläimet, joiden yleiskunto oli huomattavasti heikentynyt, toipuivat suurelta osin isotretinoiinin haittavaikutuksista 1-2 viikon aikana annostelun lopettamisen jälkeen.

Teratogeenisuus

Kuten muidenkin A-vitamiinijohdosten, isotretinoiinkin on eläinkokeissa havaittu olevan teratogeeninen ja haitallinen alkioille. Isotretinoiinin teratogeenisuudesta johtuen on tässä valmisteyhteenvedossa mainitut asiat otettava huomioon määrättäessä isotretinoiinia naiselle, joka voi tulla raskaaksi (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 4.6).

Mutageenisuus

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

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kapselin sisältö:

Soijaöljy, puhdistettu

Keltavaha
Hydrattu soijaöljy
Osittain hydrattu soijaöljy

Kapselin kuori:

Liivate
Glyseroli
Titaanidioksidi (E171)
Keltainen rautaoksidi (E172)
Punainen rautaoksidi (E172)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen

6.3 Kestoaika

2 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30 °C.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Pidä ulkopakkaus tiiviisti suljettuna. Herkkä valolle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

PVC/PE/PVDC/Al-läpipainopakkaus
Pakkauskoot: 30, 50, 60 , 100 kapselia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Käyttämättömät kapselit on palautettava apteekkiin.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Pharmathen S.A.
6, Dervanakion str.
15351 Pallini, Attiki
Kreikka

8. MYYNTILUVAN NUMERO

21907

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

19.9.2006 /8.4.2010

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

17.2.2020