

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Isotretinoin Actavis 10 mg, kapseli, pehmeä  
Isotretinoin Actavis 20 mg, kapseli, pehmeä

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi pehmeä kapseli sisältää 10 mg isotretinoiinia.

#### Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

10 mg:n kapseli sisältää 132,8 mg soijaöljyä, 7,7 mg osittain hydrattua soijaöljyä, 5,31 mg sorbitolia ja 0,0026 mg kokkeiinipunaista A (E124).  
Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

Yksi pehmeä kapseli sisältää 20 mg isotretinoiinia.

#### Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

20 mg:n kapseli sisältää 265,6 mg soijaöljyä, 15,4 mg osittain hydrattua soijaöljyä, 16,99 mg sorbitolia ja 0,336 mg kokkeiinipunaista A (E124).  
Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Kapseli, pehmeä.

#### *Valmisteen kuvaus:*

Isotretinoin Actavis 10 mg: Vaaleanvioletti, pitkänomainen, pehmeä liivatekapseli, joka sisältää keltaista/oranssia sameaa viskoosia nestettä.

Isotretinoin Actavis 20 mg: Punaruskea, pitkänomainen, pehmeä liivatekapseli, joka sisältää keltaista/oranssia sameaa viskoosia nestettä.

### 4. KLIINISET TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

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

## 4.2 Annostus ja antotapa

### Annostus

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

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

Isotretinoiinihoito aloitetaan annoksella 0,5 mg/kg/vrk. Vaste isotretinoiinihoidolle ja joidenkin haittavaikutusten ilmeneminen ovat annosriippuvaisia ja vaihtelevat potilaskohtaisesti. Tämän vuoksi annoksen säätäminen yksilöllisesti on välttämätöntä hoidon aikana. Suurimmalle osalle potilaista sopiva annos on 0,5 – 1,0 mg/kg.

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

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

### *Munuaisten vajaatoiminta*

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

### *Pediatriset potilaat*

Isotretinoiinia ei saa käyttää ennen puberteetti-ikää ilmenevän aknen hoitoon, eikä sitä suositella alle 12-vuotiaille lapsille puuttuvien turvallisuutta ja tehoa koskevien tietojen vuoksi.

### *Potilaat, jotka eivät siedä suositeltua annosta*

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

### Antotapa

Kapselit otetaan ruokailun yhteydessä kerran tai kaksi kertaa vuorokaudessa.

## 4.3 Vasta-aiheet

Isotretinoiini on vasta-aiheista 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).

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille. Isotretinoin Actavis sisältää sojaöljyä ja osittain hydrattua sojaöljyä. Siten Isotretinoin Actavis on vasta-aiheinen potilaille, jotka ovat allergisia maapähkinälle tai soijalle.

Isotretinoiini on lisäksi vasta-aiheinen potilailla, joilla on

- Maksan vajaatoiminta
- Huomattavasti kohonneen veren lipidiarvot
- A-vitamiinimyrkytys
- Samanaikainen tetrasykliinilääkitys (ks. kohta 4.5)

#### 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

##### **Teratogeenisuus**

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

##### **Isotretinoin Actavis on ehdottoman vasta-aiheinen**

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

#### Raskaudenehkäisyohjelma

#### **Tämä lääkevalmiste on TERATOGEENINEN.**

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

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

#### Seurantakäynnit

Seurantakäynnit on järjestettävä säännöllisesti, mieluiten kuukausittain. Kuukausittaisten terveydenhuoltohenkilöstön valvonnassa tehtävien raskaustestien tarve on arvioitava paikallisen käytännön mukaisesti ottaen huomioon potilaan seksuaalisen aktiivisuuden, ehkäisymenetelmän ja lähiajan 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 Actavis -valmistetta on hyvä määrätä kerrallaan enintään 30 vuorokaudeksi, jotta säännöllinen seuranta raskaustesteineen toteutuisi. Ihanteellisessa tilanteessa raskaustestin tekeminen, valmisteen määrääminen ja Isotretinoin Actavis -valmisteen toimittaminen tapahtuvat samana päivänä.

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

### **Miespotilaat**

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

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

### **Muut varotoimet**

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

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

### **Koulutusmateriaali**

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

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

### **Psyykkiset häiriöt**

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

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

### **Ihon ja ihonalaiskerrosten häiriöt**

Hoidon aloitusvaiheessa tapahtuu joskus akuuttia taudin pahenemista, joka laantuu 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 hoitoalueilla. Karvojen poistoa vahalla isotretinoiinihoidon aikana tai kuuden kuukauden sisällä hoidon päättymisestä pitää välttää, koska se voi aiheuttaa orvaskeuden kuoriintumista.

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.

Lääkkeen markkinoille tulon jälkeen on isotretinoiinin 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 neuvoa 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 usein on liittynyt purppuraa (mustelmia ja punaisia läikkiä) raajoissa ja vaskuliittia muuallakin kuin ihossa, on raportoitu. Vakavat allergiset reaktiot edellyttävät hoidon keskeyttämistä ja huolellista potilaan tilan seurantaa.

#### Silmät

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 kosteuttavia 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.

#### Tuki- ja liikuntaelinten, sidekudosten ja luuston häiriöt

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

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

Isotretinoiinille altistuneilla potilailla on raportoitu sakroiliittia. Sakroiliitin erottamiseksi selkävun 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 Actavis -hoidon lopettamisen jälkeen ja asianmukaisella hoidolla.

#### Hyvänlaatuinen kallonsisäisen paineen nousu

Joitakin hyvänlaatuisia kallonsisäisen paineen nousuja on todettu. Jotkut näistä tapauksista liittyivät tetrasykliinien samanaikaiseen käyttöön (ks. kohdat 4.3 ja 4.5). Hyvänlaatuisen kallonsisäisen paineen

nousun oireita ovat päänsärky, pahoinvointi ja oksentelu, näkökyvyn häiriöt ja näköhermon nystyn turvotus. Kun hyvälaatuisen kallonsisäisen paineen nousu havaitaan, isotretinoiinilääkitys on keskeytettävä välittömästi.

#### Maksa- ja sappihäiriöt

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

Heikentynyt munuaisten toiminta ja munuaisten vajaatoiminta eivät vaikuta isotretinoiinin farmakokinetiikkaan. Isotretinoiinia voidaan antaa munuaisten vajaatoiminnasta kärsiville potilaille. On kuitenkin suositeltavaa aloittaa hoito pienellä annoksella ja titrata annos suurimpaan siedettyyn annokseen (ks. kohta 4.2).

#### Rasva-aineenvaihdunta

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

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

#### Ruoansulatuskanavan häiriöt

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

#### Riskipotilaat

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

#### Apuaineet

##### Soijaöljy

Isotretinoin Actavis -kapselit sisältävät soijaöljyä, joten potilaiden, jotka ovat allergisia soijalle tai maapähkinöille, ei tulisi käyttää isotretinoinikapseleita.

##### Kokkeliinipunainen A

Väriaine, kokkeliinipunainen A (E124) voi aiheuttaa allergisia reaktioita.

##### Natrium

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per pehmeä kapseli eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

##### Sorbitoli

Sorbitolia (tai fruktoosia) sisältävien muiden valmisteiden samanaikaisen annon sekä ravinnosta saatavan sorbitolin (tai fruktoosin) additiivinen vaikutus on huomioitava. Suun kautta otettavien lääkevalmisteiden sorbitoli saattaa vaikuttaa muiden suun kautta otettavien lääkkeiden biologiseen hyötyosuuteen.

#### 4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

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

Isotretinoiinin ja tetrasykliinien samanaikaisen käytön yhteydessä on raportoitu hyvänlaatuista kallon sisäisen paineen nousua (*pseudotumor cerebri*). Tetrasykliinien yhdistämistä isotretinoinihoitoon on siksi vältettävä (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

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

#### 4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

##### Raskaus

**Raskaus on ehdoton vasta-aihe isotretinoinihoidolle (ks. kohta 4.3). Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisyä koko hoidon ajan sekä kuukausi hoidon päättymisen jälkeen. Mikäli raskaus alkaa varoitus- ja huolimatta isotretinoinihoidon aikana tai kuukaudeksi sisällä hoidon lopettamisesta, hyvin vaikeiden ja vakavien sikiön epämuodostumien vaara on suuri.**

Isotretinoini-altistukseen liittyvät sikiön epämuodostumat voivat olla keskushermoston poikkeavuuksia (vesipää, aivojen epämuodostuma/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 lopettava. Potilas on ohjattava teratogeenisuuteen perehtyneelle lääkärille tilanteen arvioimiseksi.

##### Imetys

Isotretinoiini on erittäin rasvaliukoinen molekyyli, joten sen kulkeutuminen äidinmaitoon on hyvin todennäköistä. Mahdollisten imeväiseen äidinmaidon kautta kohdistuvien haittavaikutusten takia isotretinoiinin käyttö on vasta-aiheista imetysaikana (ks. kohta 4.3).

##### Hedelmällisyys

Hoitoannoksina annettu isotretinoiini ei vaikuta siittiöiden lukumäärään, liikkuvuuteen tai rakenteeseen eikä mielen käyttämä isotretinoiini vaaranna sikiön muodostumista tai kehittymistä.

#### 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Isotretinoiini voi mahdollisesti vaikuttaa ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

Isotretinoinihoidon aikana on havaittu tapauksia, joissa hämäränäkökyky on heikentynyt ja joissain harvoissa tapauksissa oire on jatkunut vielä hoidon lopettamisen jälkeen (ks. kohdat 4.4 ja 4.8). Koska haittavaikutus on ilmaantunut joillakin potilailla äkisti, olisi tästä kerrottava potilaille ja varoitettava heitä olemaan varuillaan ajaessaan autoa tai käyttäessään koneita.



Hyvin harvinaisissa tapauksissa on raportoitu uneliaisuutta, huimausta ja näköhäiriöitä. Potilaille on kerrottava, että mikäli heillä on jotain näistä oireista, he eivät saa ajaa, käyttää koneita tai osallistua mihinkään muuhun sellaiseen toimintaan, jossa oireet voisivat muodostaa riskin heidän omalle tai muiden turvallisuudelle.

#### 4.8 Haittavaikutukset

##### Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Jotkin haittavaikutuksista ovat annoksesta riippuvaisia. Useimmat haittavaikutukset poistuvat hoidon lopettamisen jälkeen. Jotkin haittavaikutuksista saattavat kuitenkin jatkua vielä hoidon lopettamisen jälkeen. Seuraavat haittavaikutukset ovat isotretinoinihoidon aikana raportoiduista haittavaikutuksista yleisimpiä: ihon kuivuminen, limakalvojen kuivuus, esim. huulten kuivuus, huulitulehdus, nenän limakalvon kuivuus (nenäverenvuoto) ja silmien kuivuus (konjunktiviitti).

##### Taulukoitu luettelo haittavaikutuksista

Alla olevassa taulukossa esitetään haittavaikutusten ilmaantuvuus perustuen 824 potilasta käsittäneiden kliinisten tutkimusten yhdistettyihin tietoihin ja markkinoille tulon jälkeen saatuihin tietoihin. Haittavaikutukset esitetään MedDRA:n elinjärjestelmäluokan ja esiintymistiheyden mukaan. Esiintyvyydet on luokiteltu seuraavasti: Hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ), yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), melko harvinainen ( $\geq 1/1\,000$ ,  $< 1/100$ ), harvinainen ( $\geq 1/10\,000$ ,  $< 1/1\,000$ ), hyvin harvinainen ( $< 1/10\,000$ ) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin). Haittavaikutukset esitetään kussakin esiintymistiheys- ja elinjärjestelmäluokassa vakavuudeltaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 1. Taulukkomuotoinen esitys isotretinoinihoitoa saaneilla potilailla ilmenneistä haittavaikutuksista

Elinjärjestelmäluokka	Hyvin yleinen	Yleinen	Harvinainen	Hyvin harvinainen	Tuntematon
<b>Infektiot</b>				Gram-positiivinen (mukokutaaninen) bakteerinfektio	
<b>Veri ja imukudos</b>	Trombosytopenia, anemia, trombosytoosi, laskonsuureneminen	Neutropenia		Lymfadenopatia	
<b>Immuunijärjestelmä</b>			Anafylaktiset reaktiot, yliherkkyys, allerginen ihoreaktio		
<b>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</b>				<i>Diabetes mellitus</i> , hyperurikemia	
<b>Psykkiset häiriöt</b>			Masennus, masennuksen paheneminen, taipumus aggressiivisuuteen, ahdistuneisuus, mielialan vaihtelut	Itsemurha, itsemurhayritys, itsemurha-ajatukset, psykoottinen häiriö, poikkeava käytös	

<b>Hermosto</b>		Päänsärky		Hyvänlaatuinen kallonsisäisen paineen nousu, konvulsiot, uneliaisuus, heitehuimaus	
<b>Silmät</b>	Luomitulehdus, konjunktiviitti, kuivat silmät, silmä-ärsytys			Papilledeema (merkki hyvänlaatuisesta kallonsisäisen paineen noususta), kaihi, värisokeus (värinäön häiriöt), piilolinsien aiheuttama ärsytys, sarveiskalvon samentuma, hämäränäön heikkeneminen, sarveiskalvotulehdus, valonarkuus, näköhäiriöt, näön hämärtäminen	
<b>Kuulo ja tasapainoelin</b>				Kuulon heikkeneminen	
<b>Verisuonisto</b>				Vaskuliitti (esim. granulomaattinen polyangiitti, allerginen vaskuliitti)	
<b>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</b>		Nasofaryngiitti, nenäverenvuoto, nenän kuivuminen		Bronkospasmi (etenkin astmapotilailla), käheys	
<b>Ruoansulatuselimistö</b>				Tulehduksellinen suolistosairaus, koliitti, ileiitti, pankreatiitti, mahasuolikanavan verenvuoto, verinen ripuli, pahoinvointi, niehun kuivuus (ks. kohta 4.4)	
<b>Maksa ja sappi</b>	Transaminaasiarvojen suureneminen (ks. kohta 4.4)			Maksatulehdus	

<b>Iho ja ihonalainen kudος</b>	Kutina, erytematoottinen ihottuma, ihotulehdus, huulitulehdus, kuiva iho, paikallinen ihon hilseily, ihon hauraus (hankaumavaurion riski)		Hiustenlähtö	<i>Acne fulminans</i> , aknen vaikeutuminen, punoitus (kasvoissa), eksanteema, hiusongelmat, hirsutismi, kynnen dystrofia, kynsivallitulehdus, valoherkkyysreaktiot, pyogeeninen granulooma, ihon hyperpigmentaatio, hikoilun lisääntyminen	<i>Erythema multiforme</i> , Stevens-Johnsonin oireyhtymä, toksinen epidermaalinen nekrolyysi
<b>Luusto, lihakset ja sidekudos</b>	Nivelkipu, lihaskipu, selkäkipu (etenkin lapsilla ja nuorilla potilailla)			Niveltulehdus, kalsinoosi (nivelsiteiden ja jänteiden kalkkeutuminen), epifyysilevyjen ennenaikainen sulkeutuminen, eksostoosi, (hyperostoosi), luuston haurastuminen, jännetulehdus	Rabdomyolyyysi, sakroiliitti
<b>Munuaiset ja virtsatiet</b>				Glomerulonefriitti	Virtsaputkitulehdus
<b>Sukupuolielimet ja rinnat</b>					Seksuaalitoiminnan häiriöt mukaan lukien erektiohäiriö ja vähentynyt seksuaalinen halukkuus, gynekomastia, ulkosynnyttimien ja emättimen kuivuus
<b>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</b>				Granulaatiokudos (muodostuksen lisääntyminen), sairautentunne	
<b>Tutkimukset</b>	Veren triglyseridiarvojen suureneminen, HDL-arvon pieneneminen	Veren kolesteroliarvon suureneminen, verensokeriarvon nousu, hematuria, proteinuria		Veren kreatiini-kinaasiarvon suureneminen	

### 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](http://www.fimea.fi)  
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea  
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri  
PL 55  
00034 FIMEA

## 4.9 Yliannostus

Isotretinoiini on A-vitamiinijohdannainen. Vaikka isotretinoiinin akuutti toksisuus on alhainen, voi yliannostus aiheuttaa A-vitamiinimyrkytyksen oireita. Akuutti A-vitamiinimyrkytys voi aiheuttaa päänsärkyä, pahoinvointia tai oksentelua, väsymystä, ärtyneisyyttä ja kutinaa. Epähuomiossa tapahtuneen tai kohtuullisen isotretinoiinin yliannostuksen aiheuttamat oireet ovat luultavasti samankaltaiset. Oireiden voidaan olettaa korjaantuvan itsestään ilman hoitoa.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: 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 ihmiselle laskimonsisäisesti annosteltavaa muotoa. Koirilla tehdyistä tutkimuksista voidaan päätellä, että systeeminen hyötyosuus on suhteellisen alhainen ja vaihteleva. Kun isotretinoiini otetaan ruokailun yhteydessä, hyötyosuus kaksinkertaistuu verrattuna paasto-olosuhteisiin.

#### Jakautuminen

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

#### Biotransformaatio

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

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

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

#### Eliminaatio

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

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

#### Maksan vajaatoiminta

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

#### Munuaisten vajaatoiminta

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

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

#### Akuutti toksisuus

Isotretinoiinin akuutti oraallinen toksisuus määritettiin useilla eläinlajeilla. Kaneilla LD<sub>50</sub>-arvo on noin 2 000 mg/kg, hiirillä noin 3 000 mg/kg ja rotilla yli 4 000 mg/kg.

#### Krooninen toksisuus

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

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

#### Teratogeenisuus

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

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

#### Mutageenisuus

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

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

#### Kapselin sisältö:

soijaöljy  
DL-alfa-tokoferoli  
dinatriumedetaatti  
butyylihydroksianisoli  
hydrattu kasviöljy  
osittain hydrattu soijaöljy  
keltavaha

#### Kapselin kuori:

10 mg:n kapselit  
liivate  
glyseroli, 98 - 101 %  
sorbitoliliuos, 70 %  
puhdistettu vesi  
kokkeeliinipunainen A (E 124)  
musta rautaoksidi (E 172)  
titaanidioksidi (E 171)

#### Kapselin kuori:

20 mg:n kapselit  
liivate  
glyseroli 98 - 101 %  
sorbitoliliuos, 70 %  
puhdistettu vesi  
kokkeeliinipunainen A (E 124)  
indigokarmiini (E 132)  
titaanidioksidi (E 171)

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kesto aika**

3 vuotta

### **6.4 Säilytys**

Säilytä alkuperäispakkauksessa.

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

PVC/PVDC/alumiinifolio-läpipainopakkaus.

Pakkaus koot: 20, 30, 50, 60, 90 tai 100 kapselia.

Kaikkia pakkaus kokoja ei välttämättä ole myynnissä.

### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Ei erityisvaatimuksia.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Actavis Group PTC ehf.

Dalshraun 1

220 Hafnarfjörður

Islanti

## **8. MYYNTILUVAN NUMEROT**

10 mg: 17179

20 mg: 17180

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/ UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 15.8.2002

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 11.5.2007

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

22.12.2023

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Isotretinoin Actavis 10 mg mjuk kapsel  
Isotretinoin Actavis 20 mg mjuk kapsel

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En mjuk kapsel innehåller 10 mg isotretinoin.

#### Hjälpämnen med känd effekt

En kapsel på 10 mg innehåller 132,8 mg sojaolja, 7,7 mg delvis hydrogenerad sojaolja, 5,31 mg sorbitol och 0,0026 mg nykockin A (rött färgämne, E 124).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

En mjuk kapsel innehåller 20 mg isotretinoin.

#### Hjälpämnen med känd effekt

En kapsel på 20 mg innehåller 265,6 mg sojaolja, 15,4 mg delvis hydrogenerad sojaolja, 16,99 mg sorbitol och 0,336 mg nykockin A (rött färgämne, E 124).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELFORM

Kapsel, mjuk.

#### *Preparatets utseende:*

Isotretinoin Actavis 10 mg: Ljusviolett, avlång, mjuk gelatinkapsel som innehåller gul/orange, grumlig och viskös vätska.

Isotretinoin Actavis 20 mg: Rödbrun, avlång, mjuk gelatinkapsel som innehåller gul/orange, grumlig och viskös vätska.

### 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 reagerat på tidigare adekvat behandling med systemiska antibiotika och lokalbehandling.



## 4.2 Dosering och administreringsätt

### Dosering

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

### Vuxna, inklusive ungdomar och äldre personer

En isotretinoinbehandling ska startas med dosen 0,5 mg/kg/dag. 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 en lämplig dos på 0,5–1,0 mg/kg dagligen.

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

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 totaldos. Eftersom ytterligare förbättring av aknen ofta kan observeras i upp till 8 veckor efter att behandlingen har avslutats, bör en eventuell ytterligare behandlingskur inte övervägas förrän minst denna tidsperiod har förflutit.

### Njurinsufficiens

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

### Pediatrik population

Isotretinoin får inte användas för behandling av prepubertal akne och rekommenderas inte till barn under 12 år på grund av brist på data gällande säkerhet och effekt.

### Patienter som inte tolererar den rekommenderade dosen

Hos patienter som inte tolererar 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.

### Administreringsätt

Kapslarna ska tas med mat en eller två gånger dagligen.

## 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 det graviditetsförebyggande programmet (se avsnitt 4.4).

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1. Isotretinoin Actavis innehåller sojaolja samt delvis hydrogenerad sojaolja. Isotretinoin Actavis är därför kontraindicerat för patienter som är allergiska mot jordnötter eller soja.

Isotretinoin är dessutom kontraindicerat för patienter med:

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

#### 4.4 Varningar och försiktighet

##### **Teratogena effekter**

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

##### **Isotretinoin Actavis 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 reagerat på tidigare adekvat behandling med systemiska antibiotika och lokalbehandling (se avsnitt 4.1 "Terapeutiska indikationer").
- Möjligheten att bli gravid måste bedömas för alla kvinnliga patienter.
- Kvinnan förstår den teratogena risken.
- Kvinnan är införstådd med behovet av strikt uppföljning varje månad.
- Kvinnan förstår och accepterar behovet av effektiva preventivmetoder, utan uppehåll, med start 1 månad före behandlingen, under hela behandlingsperioden och under ytterligare 1 månad efter behandlingens slut. Åtminstone en mycket effektiv preventivmetod (d.v.s. i en användarberoende form) eller två kompletterande användarberoende preventivmetoder ska användas.
- De individuella omständigheterna ska utvärderas i varje enskilt fall vid val av preventivmetod. Det är viktigt att involvera patienten i diskussionen för att säkerställa kvinnans engagemang och följsamhet med de valda åtgärderna.
- Även om kvinnan har amenorré måste hon följa samtliga råd om effektiva preventivmetoder.
- Kvinnan är informerad om och förstår de möjliga konsekvenserna av en graviditet och vikten av att snabbt kontakta läkare om det finns en risk för graviditet eller om hon skulle kunna vara gravid.
- Kvinnan 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.
- Kvinnan bekräftar 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 följer ovanstående instruktioner för förhindrande av graviditet och bekräftar att hon har förstått ovanstående på ett tillfredställande sätt.
- Att patienten har godkänt ovanstående villkor.
- Att patienten förstår att hon måste använda en mycket säker preventivmetod på ett konsekvent och korrekt sätt (d.v.s. en användarberoende form) eller två komplementära användarberoende

preventivmetoder, under minst 1 månad före behandlingen, under hela behandlingsperioden och under minst 1 månad efter avslutande av behandlingen.

- Att graviditetstesterna är negativa både före behandlingen inleds, medan behandlingen pågår och 1 månad efter avslutad behandling. Datum för och resultaten från graviditetstesterna ska dokumenteras.

Om en kvinna som behandlas med isotretinoin blir gravid måste behandlingen avbrytas och patienten 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 fortfarande en risk för svår och allvarlig missbildning hos fostret. Denna risk kvarstår tills produkten helt har eliminerats ur kroppen, vilket är inom en månad efter avslutad behandling.

### **Preventivmetoder**

Kvinnliga patienter måste förses med omfattande information om att graviditetsprevention och bör remitteras till preventivrådgivning om de inte använder någon effektiv preventivmetod 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 en ytterst effektiv preventivmetod (d.v.s. en användarberoende form) eller två komplementära användarberoende former av prevention. Preventivmetoden/-metoderna ska användas under minst 1 månad före behandlingen och fortsätta att användas under hela behandlingsperioden samt under minst 1 månad efter avslutad behandling, även hos patienter med amenorré.

När preventivmetod 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

Patienten ska genomgå ett medicinskt övervakat graviditetstest minst 1 månad efter att hon har börjat använda vald preventivmetod och kort före den första förskrivningen av isotretinoin (företrädesvis några dagar). Detta test görs för att 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) samt vald preventivmetod. Vid behov ska ett uppföljande graviditetstest göras på samma dag då förskrivningen förnyas, 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 Actavis till fertila kvinnor bör begränsas till högst 30 dagar per gång för att möjliggöra regelbunden uppföljning, inklusive graviditetstester. Helst ska graviditetstest, utskrift av recept och expediering av Isotretinoin Actavis ske på samma dag.

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

### **Manliga patienter**

Tillgängliga data tyder på att den nivå av exponering som modern utsätts för via sperma från patienter som får Isotretinoin Actavis inte är tillräckligt hög för att orsaka teratogena effekter.

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 påminnas om att inte under några som helst omständigheter ge detta läkemedel till någon annan och att återlämna eventuella oanvända kapslar till apoteket när behandlingen är avslutad.

Patienterna får inte lämna blod under behandlingen eller inom 1 månad efter utsättning av isotretinoin, eftersom blodet utgör en möjlig risk för missbildningar hos fostret om en gravid kvinna får blodet i form av en blodtransfusion.

### **Utbildningsmaterial**

För att hjälpa förskrivande läkare, apotekspersonal och patienter att undvika fostere exponering för isotretinoin tillhandahåller innehavaren av godkännandet för försäljning utbildningsmaterial för att förstärka varningarna för teratogeniciteten hos isotretinoin och för att ge vägledning om behovet av bruk av tillförlitlig preventivmetod redan före behandlingsstart samt behovet av graviditetstester.

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

### **Psykiska störningar**

Depression, försämring av befintlig depression, ångest, tendens till aggressivitet, humörsvängningar, psykotiska symtom och i mycket sällsynta fall även självmordstankar, -försök och självmord har rapporterats hos patienter som behandlats med isotretinoin (se avsnitt 4.8). Särskild försiktighet ska iaktas hos patienter med depression i anamnesen och alla patienter ska övervakas beträffande på tecken på depression och remitteras till lämplig behandling om nödvändigt. Ett avbrytande av behandlingen med isotretinoin ger inte nödvändigtvis tillräcklig lindrig av ovan nämnda symtom, och därför kan noggrannare psykiatriska eller psykologiska utvärderingar krävas.

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

### **Hud och subkutan vävnad**

En akut försämring av akne förekommer ibland inledningsvis under behandlingen, men detta avtar med fortsatt behandling (vanligen inom 7–10 dagar) och i allmänhet krävs ingen dosjustering.

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

Aggressiv kemisk dermabrasion och hudbehandling med laser ska undvikas av patienter som får isotretinoin samt under en period på 5–6 månader efter avslutad behandling. Detta på grund av en risk 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 samt under en period på minst 6 månader efter avslutad behandling, eftersom detta kan orsaka avskrapning av epidermis.

En samtidig administrering av isotretinoin och lokala keratolytiska eller exfoliativa medel mot akne bör undvikas eftersom den lokala hudirritationen 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 kan orsaka torr hud och torra läppar.

Efter marknadsintroduktion har fall av svåra hudreaktioner [t.ex. *erythema multiforme* (EM), Stevens-Johnsons syndrom (SJS) och toxisk epidermal nekrolys (TEN)] rapporterats i samband med bruk av isotretinoin. Eftersom dessa reaktioner kan vara svåra att skilja från andra hudreaktioner (se avsnitt 4.8), ska patienterna uppmanas vara observanta på eventuella tecken och symtom som kan vara förknippade med dessa reaktioner samt övervakas noggrant med avseende på allvarliga hudreaktioner. Vid misstanke om möjlig svår hudreaktion ska behandlingen med isotretinoin avbrytas.

#### Allergiska reaktioner

Sällsynta fall av anafylaktiska reaktioner har rapporterats. I vissa fall har anafylaktiska reaktioner förekommit 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 med mild ögonsalva eller fuktande ögondroppar. Ett bruk av kontaktlinser kan irritera ögonen under behandling med isotretinoin, och patienten ska därför bära glasögon under behandlingen.

Försämrat mörkerseende har i vissa fall uppkommit helt plötsligt (se avsnitt 4.7). Patienter som upplever synförsämring ska remitteras till oftalmolog för undersökning. Utsättning av isotretinoin kan vara nödvändigt.

#### Muskuloskeletala systemet och bindväv

Myalgi, artralgi och förhöjda värden av kreatinfosfokinas i serum har rapporterats hos patienter som fått isotretinoin; och särskilt då hos patienter som varit mycket fysiskt aktiva (se avsnitt 4.8). I vissa fall kan detta utvecklas till eventuellt livshotande rabdomyolys.

Benförändringar har förekommit efter flera års administrering vid mycket höga doser för behandling av keratiniseringsrubningar. Dessa förändringar har innefattat prematur epifysslutning, hyperostos och förkalkning av senor och ligament. 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 Actavis och lämplig behandling.

#### Benign (godartad) intrakraniell hypertension

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

#### Lever och gallvägar

Patientens leverenzymvärden bör kontrolleras innan behandlingen påbörjas, en månad efter att behandlingen har påbörjats och därefter regelbundet var tredje månad, såvida inte en 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 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 som sedan titreras upp till den maximala tolererade dosen (se avsnitt 4.2).

#### Lipidmetabolism

Lipiderna i serum (fastevärden) bör kontrolleras innan behandlingen påbörjas, en månad efter att behandlingen har påbörjats och därefter var tredje månad, såvida inte en mer frekvent övervakning är kliniskt indicerad. Förhöjda värden av lipider i serum återgår vanligen till normal nivå när dosen reduceras eller behandlingen avbryts, och dessa förhöjda värden 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 på över 800 mg/dl eller 9 mmol/l associeras ibland med akut pankreatit, vilket kan leda till döden.

#### Störningar i magtarmkanalen

Isotretinoin har associerats med inflammatoriska tarmsjukdomar (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 konstaterats, och nya fall av diabetes har diagnostiserats under behandling med isotretinoin.

#### Hjälpämnen

##### *Sojaolja*

Isotretinoin Actavis innehåller sojaolja. Patienter som är allergiska mot jordnötter eller soja ska därför inte använda dessa kapslar.

### *Nykockin*

Färgämnet nykockin (E 124) kan ge allergiska reaktioner.

### *Natrium*

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per mjuk kapsel, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

### *Sorbitol*

Additiv effekt av samtidigt administrerade läkemedel som innehåller sorbitol (eller fruktos) och födointag av sorbitol (eller fruktos) ska beaktas.

Innehåll av sorbitol i läkemedel för oralt bruk kan påverka biotillgängligheten av andra läkemedel för oralt bruk som administreras samtidigt.

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

En samtidig behandling med isotretinoin och vitamin A ska undvikas på grund av risken för att utveckla hypervitaminos A.

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

En samtidig administrering av isotretinoin och topikala keratolytiska eller exfoliativa medel mot akne bör undvikas eftersom den lokala hudirritationen kan förvärras (se avsnitt 4.4).

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

### Graviditet

**Graviditet är en absolut kontraindikation för behandling med isotretinoin (se avsnitt 4.3). Fertila kvinnor ska använda någon effektiv preventivmetod under hela behandlingen med detta läkemedel och i en månads tid efter avslutad behandling. 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 det centrala nervsystemet (hydrocefalus, cerebellära missbildningar/abnorma liteter, mikrocefali), ansiktsdysmorfi, gomspalt, missbildningar av ytterörat (avsaknad av ytteröra, små eller inga hörselgångar), ögonabnormaliteter (mikroftalmi), kardiovaskulära missbildningar (konotrunkala missbildningar såsom Fallots tetrad, transposition av de stora blodkärlen, septumdefekter) samt abnormaliteter i tymus och bisköldkörtlar. 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 av situationen.

### Amning

Isotretinoin är en ytterst lipofil molekyl, och därför är det högst sannolikt att det utsöndras i bröstmjolk. På grund av risken för möjliga biverkningar hos det exponerade barnet via bröstmjölken är användning av isotretinoin kontraindicerad under amningsperioden (se avsnitt 4.3).

### 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.

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

Isotretinoin kan möjligen inverka på förmågan att framföra fordon eller använda maskiner.

Ett antal fall av försämrat mörkerseende har förekommit under behandling med isotretinoin och har i vissa 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

### Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Vissa av biverkningarna är dosrelaterade. De flesta biverkningar är reversibla efter utsättning av behandlingen, men vissa kan kvarstå även efter avslutad behandling. Följande biverkningar är de allmännaste av dem som rapporterats med isotretinoin: torr hud, torra slemhinnor, till exempel på läpparna (keilit), i näsan (epistaxis) och ögonen (konjunktivit).

### Tabell över biverkningar

Incidensen för de biverkningar som anges i nedanstående tabell har beräknats utifrån poolade data från kliniska prövningar som omfattade 824 patienter samt utifrån data som framkommit efter läkemedlets marknadsintroduktion. Biverkningarna presenteras enligt MedDRAs klassificering av organsystem och kategorier av frekvens. Frekvenskategorierna definieras som: Mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ), vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ ) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Inom varje frekvensgrupp och klassificering av organsystem presenteras biverkningarna i ordningsföljd efter minskande allvarlighetsgrad.

Tabell 1. Tabell över biverkningar hos patienter som behandlats med isotretinoin

Organsystem	Mycket vanliga	Vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
<b>Infektioner och infestationer</b>				Grampositiv (mukokutan) bakteriell infektion	
<b>Blodet och lymfsystemet</b>	Trombocytopeni, anemi, trombocytos, förhöjd sänka	Neutropeni		Lymfadenopati	
<b>Immunsystemet</b>			Anafylaktiska reaktioner, överkänslighet, allergiska hudreaktioner		
<b>Metabolism och nutrition</b>				Diabetes mellitus, hyperurikemi	



<b>Psykiska störningar</b>			Depression, förvärrad depression, tendens till aggressivitet, ångest, humörsvängningar.	Själv mord, självmordsförsök, självmordstankar, psykotisk störning, onormalt beteende	
<b>Centrala och perifera nervsystemet</b>		Huvudvärk		Benign intrakraniell hypertension, konvulsioner, dåsighet, yrsel	
<b>Ögon</b>	Blefarit, konjunktivit, torra ögon, ögonirritation			Papillödem (som ett tecken på benign intrakraniell hypertension), katarakt, färgblindhet (nedsatt färgseende), kontaktlins-intolerans, hornhinneopacitet, nedsatt mörkerseende, keratit, ljusskygghet, synstörningar dimsyn	
<b>Öron och balansorgan</b>				Nedsatt hörsel	
<b>Blodkärl</b>				Vaskulit (exempelvis Wegeners granulomatos, allergisk vaskulit)	
<b>Andningsvägar, bröstorg och medias tinum</b>		Nasofaryngit, epistaxis, torr näsa		Bronkospasm (särskilt hos patienter med astma), heshet	
<b>Magtarmkanalen</b>				Inflammatorisk tarmsjukdom, kolit, ileit, pankreatit, gastrointestinal blödning, blodig diarré, illamående, torr hals (se avsnitt 4.4)	

<b>Lever och gallvägar</b>	Förhöjda transaminasvärden (se avsnitt 4.4)			Hepatit	
<b>Hud och subkutan vävnad</b>	Pruritus, erytematöst hudutslag, dermatit, keilit, torr hud, lokaliserad exfoliation, skör hud (risk för friktionstrauma)		Alopeeci	Fulminant akne, förvärrad akne (uppblossande akne), erytem (i ansiktet), exantem, hårsjukdomar, hirsutism, nageldystrofi, paronyki, ljuskänslighetsreaktion, pyogent granulom, hyperpigmentering av huden, ökad svettning	<i>Erythema multiforme</i> , Stevens-Johnsons syndrom, toxisk epidermal nekrolys
<b>Muskulo-skeletala systemet och bindväv</b>	Artralgi, myalgi, ryggsmärta (särskilt hos barn och ungdomar)			Artrit, kalcinos (förkalkning av ligament och senor), prematur epifysslutning, exostos, (hyperostos), nedsatt bentäthet, tendonit	Rabdomyolys, sakroilit
<b>Njurar och urinvägar</b>				Glomerulonefrit	Uretrit
<b>Reproduktionsorgan och bröstkörtel</b>					Sexuell dysfunktion inklusive erektil dysfunktion och minskad libido, gynekomasti, vulvovaginal torrhet
<b>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</b>				Granulerad vävnad (ökad bildning av), sjukdomskänsla	
<b>Undersökningar</b>	Ökade nivåer av triglycerider i blodet, minskat HDL-värde	Förhöjt kolesterol i blodet, förhöjt blodsocker, hematuri, proteinuri		Förhöjt kreatinfosfokinas i blodet	

#### Rapportering av misstänkta biverkningar

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

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea  
Biverkningsregistret  
PB 55  
00034 Fimea  
Webbplats: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

## 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 överdosering. Akut vitamin A-toxicitet kan förorsaka huvudvärk, illamående eller kräkningar, trötthet, irritabilitet och pruritus. Symtomen vid en oavsiktlig eller måttlig överdosering av isotretinoin är troligen liknande. Dessa symtom kan förväntas vara reversibla och avta utan behov av behandling.

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Retinoider mot akne  
ATC-kod: D10BA01

#### Verkningsmekanism

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

#### Klinisk effekt och säkerhet

En överdriven förhornning av talgkörtlarnas hårsäcksepitelceller leder till en ansamling av keratinocyter i körtelgångarna. Keratinet och den överdrivna talgmängden gör att gångarna blockeras, vilket följs av komedonbildning och så småningom inflammerade lesioner. Isotretinoin hämmar proliferationen av talgkörtlarnas celler och tycks verka mot akne genom att återställa cellernas differentiering. Talg är ett viktigt substrat för tillväxten av *Propionibacterium acnes*, varför en minskad talgproduktion minskar mängden bakterier i talgkörtelgångarna.

### 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

#### Absorption

Absorptionen av isotretinoin från magtarmkanalen varierar, men är doslinjär över det terapeutiska intervallet. Den absoluta biotillgängligheten för isotretinoin har inte bestämts, eftersom substansen inte finns tillgänglig som intravenös beredning för humant bruk. På basen av extrapolering från studier på hund kan man dock se en antydning till 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 binds kraftigt till plasmaproteiner; huvudsakligen till albumin (99,9 %). Distributionsvolymen för isotretinoin hos människa har inte bestämts, eftersom isotretinoin inte finns tillgängligt som intravenös beredning för humant bruk. När det gäller människor finns endast knapphändig information om vävnadsdistributionen av isotretinoin. Koncentrationerna av isotretinoin i epidermis är endast hälften så höga som i serum. Koncentrationerna av isotretinoin i plasma är omkring 1,7 gånger högre än i helblod på grund av en dålig penetrering av isotretinoin till 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 effekten av isotretinoin (reducerar talgutsöndringen utan inverkan på plasmanivåerna av isotretinoin och tretinoin). Andra, mindre metaboliter är till exempel glukuronidkonjugat. Den huvudsakliga metaboliten är 4-oxo-isotretinoin med plasmakoncentrationer som vid steady-state är 2,5 gånger högre än ursprungssubstansens.

Isotretinoin och tretinoin (*all-trans*-retinoinsyra) metaboliseras reversibelt (konverteras sinsemellan) 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 betydande roll i farmakokinetiken för isotretinoin hos människa. Metabolismstudier *in vitro* visar att flera CYP-enzym är inblandade i metabolismen av isotretinoin till 4-oxo-isotretinoin och tretinoin. Ingen enskild isoenzym förefaller ha någon dominerande roll. Isotretinoin och dess metaboliter påverkar inte CYP-aktiviteten i någon högre grad.

### Eliminering

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

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

### Nedsatt leverfunktion

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

### Nedsatt njurfunktion

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

## **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

### Akut toxicitet

Den akuta orala toxiciteten hos isotretinoin har fastställts hos flera olika djurslag. LD<sub>50</sub> hos kaniner ligger på cirka 2 000 mg/kg, medan motsvarande siffror för mus och råtta är omkring 3 000 mg/kg och över 4 000 mg/kg.

### Kronisk toxicitet

En långtidsstudie på råtta som pågick i över två år (med isotretinoindoser på 2, 8 och 32 mg/kg/dag) visade tecken på partiellt håravfall och förhöjda plasmatriglycerider för de högre doserna. Biverkningsspektrat för isotretinoin hos gnagare påminner därmed om biverkningarna orsakade av vitamin A, men innefattar inte den kraftiga vävnads- och organförkalkning som observerats med vitamin A hos råtta. Levercellsförändringar som observerats med vitamin A förekom inte med isotretinoin.

Alla observerade symtom på hypervitaminos A var reversibla efter utsättning av isotretinoin. Även försöksdjur med dåligt allmäntillstånd hade i stort sett återhämtat sig från de biverkningar som orsakats av isotretinoin inom 1–2 veckor efter avslutad dosering.

### Teratogenicitet

Liksom andra A-vitaminderivat har isotretinoin i djurförsök visat sig vara teratogent och embryotoxiskt.

På grund av den teratogena potentialen hos isotretinoin ska detaljer nämnda i andra avsnitt av denna produktresumé beaktas vid ordinerings av läkemedlet till fertila kvinnor (se avsnitt 4.3, 4.4 och 4.6).

### Mutagenicitet

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

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

#### Kapselinnehåll

sojaolja  
DL-alfa-tokoferol  
dinatriumedetat  
butylhydroxianisol  
hydrogenerad vegetabilisk olja  
delvis hydrogenerad sojaolja  
gult vax

#### Kapselhölje:

10 mg kapsel  
gelatin  
glycerol 98–101 %  
sorbitollösning 70 %  
renat vatten  
nykockin A (rött färgämne, E 124)  
svart järnoxid (E 172)  
titandioxid (E 171)

#### Kapselhölje:

20 mg kapsel  
gelatin  
glycerol 98–101 %  
sorbitollösning 70 %  
renat vatten  
nykockin A (rött färgämne, E 124)  
indigokarmin (E 132)  
titandioxid (E 171)

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

3 år.

#### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras i originalförpackningen.

#### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Blisterförpackningar av PVC/PVDC/aluminiumfolie.

Förpackningsstorlekar på 20, 30, 50, 60, 90 eller 100 kapslar.  
Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

#### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion**

Inga särskilda anvisningar.

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

Actavis Group PTC ehf.  
Dalshraun 1  
220 Hafnarfjörður  
Island

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

10 mg: 17179  
20 mg: 17180

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

Datum för det första godkännandet: 15.8.2002  
Datum för den senaste förnyelsen: 11.5.2007

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

22.12.2023