

▼ 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 Orifarm 20 mg kapseli, pehmeä

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

20 mg

Yksi kapseli, pehmeä, sisältää 20 mg isotretinoiinia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

214 mg puhdistettua soijaöljyä / kapseli, pehmeä

40 mg hydrattua soijaöljyä / kapseli, pehmeä

50 mg osittain hydrattua soijaöljyä / kapseli, pehmeä

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kapseli, pehmeä

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

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

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

4.2 Annostus ja antotapa

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

Kapselit otetaan ruokailun yhteydessä kerran tai kaksi kertaa päivässä.

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

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

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

Yksi hoitokerta on suurimmalle osalle potilaista riittävä aknen parantamiseksi. Jos akne selvästi uusiutuu, voidaan harkita hoidon uusimista samalla päivittäisellä annoksella ja samalla kumulatiivisella kokonaisannoksella. Aknen paraneminen jatkuu usein jopa kahdeksan viikon ajan hoidon lopettamisen jälkeen, joten hoidon uusimista ei tulisi harkita ennen tämän ajanjakson päättymistä.

Pediatriset potilaat

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

Potilaat, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta:

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

Potilaat, jotka eivät siedä suositeltua annosta

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

4.3 Vasta-aiheet

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

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

Isotretinoiini on lisäksi vasta-aiheinen potilailla, joilla on:

- maksan vajaatoiminta
- huomattavasti kohonneet veren lipidiarvot
- A-vitamiinimyrkytys
- yliherkkyys vaikuttavalle aineelle, soijalle, maapähkinälle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille

sekä potilailla, jotka

- saavat samanaikaista tetrasykliinilääkitystä (ks. kohta 4.5)

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Teratogeenisuus

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

Isotretinoin Orifarm on ehdottoman vasta-aiheinen

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

Raskaudenehkäisyohjelma

Tämä lääkevalmiste on TERATOGEENINEN.

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

- Potilaalla on vaikea, aikaisempaan asianmukaiseen systeemiseen antibioottihoitoon ja paikalliseen hoitoon reagoimaton akne, kuten nodulaarinen akne, *acne conglobata* tai akne, johon liittyy pysyvän arpeutumisen vaara (ks. kohta 4.1 ”Käyttöaiheet”).
- Raskaaksi tulon mahdollisuus on arvioitava jokaisen naispotilaan kohdalla.

- Nainen ymmärtää teratogeenisen riskin.
- Nainen ymmärtää tiukan, kuukausittaisen seurannan tarpeen.
- Nainen ymmärtää tehokkaan ehkäisyyn tarpeen ja suostuu käyttämään tehokasta ehkäisymenetelmää keskeytyksettä 1 kuukauden ajan ennen hoidon aloittamista, koko hoidon ajan ja 1 kuukauden ajan hoidon päätyttyä. Käytössä on oltava vähintään yksi erittäin tehokas ehkäisymenetelmä (käyttäjistä riippumaton menetelmä) tai kaksi toisiaan täydentävää, käyttäjistä riippuvaista ehkäisymenetelmää.
- Ehkäisymenetelmästä päätettäessä naisen tilanne on arvioitava aina yksilöllisesti ja hänet on otettava mukaan päätöksentekoon, jotta hän sitoutuisi valitun ehkäisymenetelmän käyttöön.
- Naisen on noudatettava kaikkia tehokasta ehkäisyä koskevia ohjeita, vaikka hänellä ei olisi kuukautisia.
- Naiselle on kerrottu ymmärrettävästi raskauden mahdollisista seurauksista ja siitä, että hänen on otettava viipymättä yhteys lääkäriin, mikäli raskauden riski on olemassa tai hän saattaa olla raskaana.
- Nainen ymmärtää säännöllisten raskaustestien tarpeen ja suostuu niihin ennen hoidon aloitusta, mieluiten kuukausittain hoidon aikana ja 1 kuukauden kuluttua hoidon päättymisestä.
- Nainen vahvistaa ymmärtäneensä isotretinoiinin käyttöön liittyvät vaarat ja tarpeelliset varotoimenpiteet.

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

Lääkkeen määrääjän on varmistettava seuraavat asiat:

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

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

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

Ehkäisy

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

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

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

Raskaustestit

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

Ennen hoidon aloittamista

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

Seurantakäynnit

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

Hoidon lopetus

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

Määräys- ja toimittamisrajoitukset

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

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

Miespotilaat

Saatavilla olevan tiedon mukaan odottavan äidin altistus Isotretinoin Orifarm -valmistetta saavan miehen siemennesteen kautta ei ole riittävä, jotta se aiheuttaisi teratogeenisuutta. Miespotilaita on muistutettava siitä, etteivät he saa antaa lääkettään kenellekään muulle, etenkin naisille.

Muut varotoimet

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

Potilaat eivät saa luovuttaa verta isotretinoiinihoidon 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 isotretinoiinille myyntiluvan haltija laatii koulutusmateriaalia. Koulutusmateriaali on laadittu isotretinoiinin 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

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

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

Ihon ja ihonalaisen kudoksen häiriöt

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

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

Aggressiivista kemiallista dermabraasiota ja ihoon kohdistuvaa laserhoitoa on vältettävä 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.

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 neuvota tarkkailemaan näihin reaktioihin liittyviä oireita ja merkkejä sekä seurata potilasta tarkkaan vaikeiden ihoreaktioiden varalta. Jos potilaalla epäillään vaikeaa ihoreaktioita, pitää isotretinoiinihoito keskeyttää.

Allergiset reaktiot

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

Luuston, lihasten ja sidekudoksen häiriöt

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

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

Idiopaattinen (hyvänlaatuinen) kallonsisäisen paineen nousu (pseudotumor cerebri)

Joitakin hyvänlaatuisia kallonsisäisen paineen nousuja on todettu. Jotkut näistä tapauksista liittyvät tetrasykliinien samanaikaiseen käyttöön (ks. kohta 4.3 ja kohta 4.5). Hyvänlaatuisen kallonsisäisen paineen nousun oireisiin sisältyvät päänsärky, pahoinvointi ja oksentelu, näkökyvyn häiriöt ja näköhermon nystyn turvotus. Kun hyvänlaatuinen kallonsisäisen paineen nousu havaitaan, isotretinoiinihoito 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 vieläkin tiheämpi seuranta ole kliinisesti tarpeellista. Seerumin rasva-arvot palautuvat yleensä normaaleiksi annoksen pienentämisen myötä tai hoidon keskeyttämisen jälkeen. Ne voivat korjaantua myös ruokavalioon liittyvien muutosten avulla.

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

Ruoansulatuselimistön häiriöt

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

Riskipotilaat

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

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Samanaikaista A-vitamiinihoitoa tulee välttää A-vitamiinimyrkytysriskin takia.

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

Metotreksaatti

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

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

4.6 Fertiliti, raskaus ja imetys

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

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

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

Imetys:

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

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

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

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

4.8 Haittavaikutukset

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

Alla lueteltujen haittavaikutusten yleisyys on määritelty seuraavasti:

Hyvin yleinen ($\geq 1/10$); yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$); melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Infektiot: Hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$)	Grampositiivinen (ihon tai limakalvojen) bakteeri-infektio
Veri ja imukudos: Hyvin yleinen ($\geq 1/10$)	Anemia, kohonnut laskoarvo, trombositopenia, trombositosis

Yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Neutropenia
Hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$)	Imusolmuketurvotus
Immuunijärjestelmä: Harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)	Allergiset ihoreaktiot, anafylaktiset reaktiot, yliherkkyys
Aineenvaihdunta ja ravitsemus: Hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$)	Diabetes mellitus, hyperurikemia
Psyykkiset häiriöt: Harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)	Masennus, masennuksen paheneminen, taipumus aggressiivisuuteen, ahdistuneisuus, mielialan vaihtelu
Hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$)	Itsemurha, itsemurhayritys, itsemurha-ajatukset, psykoottinen häiriö, poikkeava käytös
Hermosto: Yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Päänsärky
Hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$)	Hyvänlaatuinen kallonsisäisen paineen nousu, kouristukset, uneliaisuus, huimaus
Silmät: Hyvin yleinen ($\geq 1/10$)	Blefariitti, konjunktiviitti, silmien kuivuminen, silmien ärsytys
Hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$)	Sumentunut näkö, kaihi, värisokeus (häiriöt värinäössä), piilolinssien sietokyvyn heikkeneminen, sarveiskalvon samentuminen, hämäränäön heikentyminen, sarveiskalvotulehdus, näköhermon nystyn turvotus (merkinä hyvänlaatuisesta kallonsisäisen paineen noususta), valoherkkyys, näköhäiriöt
Kuulo ja tasapainoelin: Hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$)	Kuulon heikkeneminen
Verisuonisto: Hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$)	Vaskuliitti (esim. Wegenerin granulomatoosi, allerginen vaskuliitti)
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina: Yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Nenäverenvuoto, nenän limakalvojen kuivuus, nenänielun tulehdus
Hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$)	Bronkospasmi (erityisesti potilailla, joilla on astma), käheys
Ruoansulatuselimistö: Hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$)	Koliitti, ileiitti, kurkun kuivuus, ruoansulatuskanavan verenvuoto, veriripuli ja tulehduksellinen suolistosairaus, pahoinvointi, pankreatiitti (ks. kohta 4.4)

<p>Maksa ja sappi: Hyvin yleinen ($\geq 1/10$)</p> <p>Hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$)</p>	<p>Transaminaasientsyymien tason nousu (ks. kohta 4.4)</p> <p>Hepatiitti</p>
<p>Iho ja ihonalainen kudosis: Hyvin yleinen ($\geq 1/10$)</p> <p>Harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)</p> <p>Hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$)</p> <p>Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)</p>	<p>Huulitulehdus, ihotulehdus, kuiva iho, paikallinen hilseily, kutina, erytematoottinen ihottuma, hauras iho (lisääntynyt hankaumien riski)</p> <p>Hiustenlähtö</p> <p><i>Acne fulminans</i>, vaikeutunut akne (punoittava akne), eryteema (kasvoissa), eksanteema, hiusongelmat, hirsutismi, kynnen dystrofia, kynsivallintulehdus, valoyliherkkyysreaktiot, pyogeeninen granulooma, ihon hyperpigmentaatio, lisääntynyt hikoilu</p> <p>Erythema multiforme, Stevens-Johnsonin oireyhtymä, toksinen epidermaalinen nekrolyysi</p>
<p>Luusto, lihakset ja sidekudosis: Hyvin yleinen ($\geq 1/10$)</p> <p>Hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$)</p>	<p>Nivelkipu, lihaskipu, selkäkipu (erityisesti nuorilla potilailla)</p> <p>Niveltulehdus, kalsinoosi (nivelsiteiden ja jänteiden kalkkeutuminen), epifyysilevyjen ennenaikainen sulkeutuminen, eksostoosi, (hyperostoosi), alentunut luuntiheys, jännetulehdus, Rabdomyolyyysi</p>
<p>Munuaiset ja virtsatiet: Hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$)</p>	<p>Munuaiskerästulehdus</p>
<p>Sukupuolielimet ja rinnat: Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)</p>	<p>Sukupuolitoimintojen häiriöt, mukaan lukien erektiohäiriöt ja heikentynyt sukupuolivietti, gynekomastia</p>
<p>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat: Hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$)</p>	<p>Granulaatiokudoksen lisääntynyt muodostuminen, huonovointisuus</p>
<p>Tutkimukset: Hyvin yleinen ($\geq 1/10$)</p> <p>Yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$):</p> <p>Hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$)</p>	<p>Kohonneet veren triglyseridiarvot, laskeneet HDL-arvot</p> <p>Kohonneet veren kolesteroliarvot, kohonneet verensokeriarvot, hematuria, proteinuria</p> <p>Kohonneet veren kreatiinifosfokinaasiarvot</p>

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

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

4.9 Yliannostus

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

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

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

Vaikutusmekanismi

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

Teho

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

5.2 Farmakokineetiikka

Imeytyminen

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

Biotransformaatio

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

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

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

Eliminaatio

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

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

Farmakokinetiikka erityisryhmillä

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

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Akuutti toksisuus

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

Krooninen toksisuus

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

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

Teratogeenisuus

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

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

Fertiilisyys

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

Mutageenisuus

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

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kapselin sisältö:

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

Kapselin kuori:

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

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30 °C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

PVC/PE/PVDC-alumiini-läpipainopakkaukset.

Pakkauskoot:

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

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

Palauta käyttämättömät kapselit apteekkiin.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Orifarm Generics A/S
Energivej 15
DK-5260 Odense S
Tanska

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

20 mg: 24197

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

30-5-2008 /09-02-2010

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

13.02.2019