

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Isotretinoin Orion 20 mg pehmeät kapselit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi pehmeä kapseli sisältää 20 mg isotretinoiinia.

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

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kapseli, pehmeä

Kapselit ovat soikeita ja punaoransseja (koko 6).

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

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

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

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

Kapselit otetaan ruokailun yhteydessä kerran tai kaksi kertaa vuorokaudessa.

Pediatriset potilaat

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

Aikuiset, mukaan lukien nuoret ja ikääntyneet

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

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

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

Potilaat, joilla on munuaisten vajaatoiminta

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

Potilaat, jotka eivät siedä suositeltua annosta

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

4.3 Vasta-aiheet

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

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

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

Isotretinoiini on lisäksi vasta-aiheinen potilaille, joilla on

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

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Teratogeenisuus

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

Isotretinoin Orion on ehdottoman vasta-aiheinen

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

Raskaudenehkäisyohjelma

Tämä lääkevalmiste on TERATOGEENINEN.

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

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

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

Lääkkeen määrääjän on varmistettava seuraavat asiat:

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

Jos potilas tulee raskaaksi isotretinoiinin käytön aikana, hoito on lopetettava ja potilas ohjattava teratologiaan erikoistuneelle tai siihen perehtyneelle 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 isotretinoini-hoidon päättymisestä. Tämä koskee myös potilaita, joilla ei ole kuukautisia.

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

Raskaustestit

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

Ennen hoidon aloittamista:

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

Seurantakäynnit

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

Hoidon lopetus

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

Määräys- ja toimittamisrajoitukset

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

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

Miespotilaat

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

Muut varotoimet

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

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

Koulutusmateriaali

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

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

Psyykkiset häiriöt

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

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

Ihon ja ihonalaiskerrosten häiriöt

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

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

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

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

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

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

Allergiset reaktiot

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

Silmäsairaudet

Silmien kuivuminen, sarveiskalvon samentumat, hämäränäön heikentyminen ja sarveiskalvotulehdus ovat yleensä lääkityksen loputtua korjaantuvia haittavaikutuksia. Silmien kuivumista, joka ei häviä hoidon loputtua, on raportoitu. Silmien kuivumista voi estää käyttämällä mietoa silmävoidetta tai silmää kostuttavia tippoja. Piilolinssit voivat hoidon aikana aiheuttaa silmä-ärsytystä, minkä vuoksi niiden asemesta on käytettävä silmälasia.

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

Tuki- ja liikuntaelimistön, sidekudosten ja luuston häiriöt

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

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

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

Hyvänlaatuinen kallonsisäisen paineen nousu

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

Maksa- ja sappihäiriöt

Maksaentsyymien arvot tulee tutkia ennen hoidon alkua, ensimmäisen hoitokuukauden jälkeen sekä hoidon aikana säännöllisesti kolmen kuukauden välein, ellei vieläkin tiheämpi seuranta ole kliinisesti tarpeellista. Lyhytaikaista ja korjaantuvaa maksan transaminaasiarvojen nousua on raportoitu. Useissa tapauksissa nämä muutokset ovat olleet normaalirajojen sisällä, ja pitoisuudet ovat palautuneet lähtötasolleen hoidon aikana. Jos transaminaasipitoisuudet kuitenkin kohoavat pysyvästi normaaliarvoista, on annoksen pienentämistä tai hoidon keskeyttämistä harkittava.

Munuaisten vajaatoiminta

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

Rasva-aineenvaihdunta

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

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

Ruoansulatuskanavan häiriöt

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

Riskipotilaat

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

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

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

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

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

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Raskaus on ehdoton vasta-aihe isotretinoiinihoidolle (ks. kohta 4.3). Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisyä hoidon aikana ja yhden kuukauden ajan hoidon päättymisen jälkeen. Jos raskaus alkaa varoimisesta 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/poikkeavuutta, pienipäisyyttä), kasvojen epämuodostumia, suulakihalkio, ulkokorvan epämuodostumia (korvalehden puuttuminen, pienet tai puuttuvat korvakäytävät), silmän epämuodostumia (pienisilmäisyyttä), kardiovaskulaarisia epämuodostumia (sydämen keskikrakenteen epämuodostumia, kuten Fallot'n tetralogia, valtasuonten transpositio, väliseinien aukot), kateenkorvan ja lisäkilpirauhasen epämuodostumia. Keskenmenojen määrä on myös lisääntynyt.

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

Imetys

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

Hedelmällisyys

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Isotretinoiini saattaa vaikuttaa ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

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

Uneliaisuutta, huimausta ja näköhäiriöitä on raportoitu erittäin harvoin. Jos potilaalle tulee näitä haittavaikutuksia, häntä on neuvottava välttämään autolla ajoa, koneiden käyttöä tai osallistumista toimintoihin, joissa oireet voivat aiheuttaa haittaa joko potilaalle tai muille ihmisille.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Jotkin haittavaikutuksista ovat annoksesta riippuvaisia. Useimmat haittavaikutukset poistuvat annoksen muuttamisen tai hoidon lopettamisen jälkeen. Jotkin haittavaikutuksista saattavat kuitenkin jatkua vielä hoidon lopettamisen jälkeen. Seuraavat haittavaikutukset ovat isotretinoiinihoidon aikana raportoiduista haittavaikutuksista yleisimpiä: ihon kuivuminen, limakalvojen kuivuus kuten esimerkiksi huulten kuivuus (huultulehdus), nenän limakalvon kuivuus (nenäverenvuoto), silmien kuivuus (konjunktiviitti).

Haittavaikutusten taulukkomuotoinen yhteenveto

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

Taulukko 1 Isotretinoiinihoitoa saaneiden potilaiden haittavaikutukset taulukoituina

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

			taipumus aggressiivisuuden, ahdistuneisuus, mielialan vaihtelu	itsemurha-ajatukset, psykoottinen häiriö, poikkeava käytös	
Hermosto		Päänsärky		Hyvänlaatuinen kallon sisäisen paineen nousu, konvulsiot, uneliaisuus, heitehuimaus	
Silmät	Luomituulehdus, konjunktiviitti, silmien kuivuminen, silmäärsytys			Papilledeema (merkki hyvänlaatuisesta kallon sisäisen paineen noususta), kaihi, värisokeus (värinäön häiriöt), piilolinssien aiheuttama ärsytys, sarveiskalvon samentuma, hämäränäön heikkeneminen, sarveiskalvotuulehdus, valonarkuus, näköhäiriöt, näön hämärtyminen	
Kuulo ja tasapainoelin				Kuulon heikkeneminen	
Verisuonisto				Vaskuliitti (esim. granulomaattinen polyangiitti, allerginen vaskuliitti)	
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina		Nasofaryngiitti, nenäverenvuoto, nenän kuivuminen		Bronkospasmi (etenkin astmapotilailla), käheys	
Ruoansulatus-				Tulehduksel-	

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

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

* saatavilla oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Läkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

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

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Aknelääkkeet, retinoidit ATC-koodi: D10BA01

Vaikutusmekanismi

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

Kliininen teho ja turvallisuus

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

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

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

Jakautuminen

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

Biotransformaatio

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

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

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

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

Eliminaatio

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

Farmakokinetiikka erityisryhmillä

Maksan vajaatoiminta

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

Munuaisten vajaatoiminta

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

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Akuutti toksisuus

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

Krooninen toksisuus

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

Teratogeenisuus

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

Mutageenisuus

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

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kapselin sisältö:

Soijaöljy, puhdistettu

Keltavaha
Hydrattu soijaöljy
Osittain hydrattu soijaöljy

Kapselin kuori:

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

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen

6.3 Kestoaika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30 °C.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Pidä ulkopakkaus tiiviisti suljettuna. Herkkä valolle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

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

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Käyttämättömät kapselit on palautettava apteekkiin.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO

21907

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

19.9.2006 /8.4.2010

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

26.02.2024

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Isotretinoin Orion 20 mg mjuka kapslar

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En mjuk kapsel innehåller 20 mg isotretinoin.

Hjälpämnen med känd effekt: raffinerad sojaolja, hydrogenerad sojaolja och partiellt hydrogenerad sojaolja.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Kapsel, mjuk

Kapslarna är ovala och rödorangea (storlek 6).

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Svår akne som inte reagerat på tidigare adekvat behandling med systemiska antibiotika och lokalbehandling, såsom nodulär akne, *acne conglobata* eller akne med risk för permanent ärrbildning.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Isotretinoin får endast förskrivas av eller under överinseende av specialitläkare som har erfarenhet av användning av systemiska retinoider vid behandling av svår akne. Läkaren måste förstå riskerna associerade med isotretinoinbehandlingen och känna till behandlingens uppföljningskrav.

Kapslarna tas i samband med måltid en eller två gånger per dygn.

Pediatrik population

Isotretinoin Orion får inte användas för behandling av prepubertal akne och det rekommenderas inte till patienter under 12 år eftersom dess säkerhet och effekt inte har påvisats hos under 12-åringar.

Vuxna, medräknat unga och äldre

Isotretinoinbehandlingen påbörjas med dosen 0,5 mg/kg/dygn. Svaret på isotretinoinbehandlingen och förekomsten av en del biverkningar är dosberoende och varierar från patient till patient. På grund av detta är individuell dosjustering nödvändigt under behandlingen. En dos som passar flesta patienter är 0,5–1,0 mg/kg/dygn.

Långvarig lindring av symtom och återfall av sjukdom har konstaterats ha ett närmare samband med den totala dosen som administreras än av endast behandlingens duration eller dagliga dos. Det har påvisats att ingen väsentlig nytta fås av doser som överstiger den kumulativa dosen på 120–150 mg/kg. Behandlingens duration bestäms enligt den dagliga dosen. En behandling på 16–24 veckor är i allmänhet tillräcklig för att lindra symtomen.

Hos de flesta patienter räcker en behandlingskur för att bota akne. Vid definitivt återfall av akne kan ytterligare en behandlingskur övervägas med samma dagliga dos och kumulativa totaldos. Förbättring av akne kan observeras ofta även över 8 veckor efter avslutad behandling och en ytterligare behandlingskur ska inte övervägas förrän denna tidsperiod förflutit.

Patienter som lider av nedsatt njurfunktion

Hos patienter som lider av svårt nedsatt njurfunktion ska behandlingen inledas med en lägre dos än den rekommenderade (t.ex. 10 mg/dygn). Dosen höjs senare högst till dosen 1 mg/kg/dygn eller tills den högsta tolererade dosen uppnåtts hos patienten (se avsnitt 4.4).

Patienter som inte tolererar den rekommenderade dosen

Hos patienter som inte tolererar den rekommenderade dosen kan medicineringen fortsättas med en lägre dos, varvid behandlingens duration ska vara längre. Då stiger risken för återfall av sjukdomen. För att uppnå maximal effekt av läkemedelsbehandlingen ska behandlingen i allmänhet fortsättas med högsta tolererade dos.

4.3 Kontraindikationer

Isotretinoin är kontraindicerat hos kvinnor som är gravida eller ammar (se avsnitt 4.6).

Isotretinoin är även kontraindicerat hos kvinnor som kan bli gravida, såvida inte alla villkor i det graviditetsförebyggande programmet uppfylls (se avsnitt 4.4).

Isotretinoin är även kontraindicerat hos patienter som är överkänsliga mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1. Isotretinoin Orion innehåller raffinerad sojaolja, hydrogenerad och delvis hydrogenerad sojaolja. Därmed är Isotretinoin Orion kontraindicerat hos patienter som är allergiska mot jordnötter eller soja.

Dessutom är Isotretinoin Orion kontraindicerat hos patienter som har

- nedsatt leverfunktion
- signifikant förhöjda lipidvärden i blodet
- A-vitaminförgiftning
- samtidig tetracyclinmedicinering (se avsnitt 4.5).

4.4 Varningar och försiktighet

Teratogenicitet

Isotretinoin Orion är mycket teratogent hos människor och orsakar mycket allmänt svåra och livshotande medfödda utvecklingsstörningar.

Isotretinoin Orion är absolut kontraindicerat

- Hos gravida kvinnor
- Hos kvinnor som kan bli gravida, såvida inte alla villkor i det graviditetsförebyggande programmet uppfylls.

Graviditetsförebyggande program

Detta läkemedel är TERATOGENT.

Isotretinoin är kontraindicerat hos kvinnor som kan bli gravida såvida de inte uppfyller alla villkor i följande graviditetsförebyggande program:

- Svår akne som inte reagerat på tidigare adekvat behandling med systemiska antibiotika och lokalbehandling, såsom nodulär akne, *acne conglobata* eller akne med risk för permanent ärrbildning (se avsnitt 4.1)
- Möjligheten att bli gravid ska utvärderas för varje kvinnliga patient
- Kvinnan förstår den teratogena risken
- Kvinnan förstår behovet för strikt månatlig övervakning
- Kvinnan förstår behovet för effektivt förebyggande av graviditet och går med på att använda en effektiv preventivmetod oavbrutet under 1 månad innan behandlingen påbörjas, under hela behandlingen och 1 månad efter att behandlingen avslutats. Minst en mycket effektiv preventivmetod (oberoende av användaren) eller två kompletterande användarberoende preventivmetoder ska användas
- Vid bestämning av preventivmetod ska kvinnans situation utvärderas individuellt och hon ska tas med i beslutsfattandet, så att hon förbinder sig till att använda den valda preventivmetoden
- Kvinnan ska följa alla instruktioner gällande effektiv prevention även om hon inte har menstruation
- Kvinnan är informerad om och förstår de möjliga konsekvenserna av en graviditet och vikten av att omedelbart kontakta läkare ifall det finns en risk för graviditet eller om hon möjligen är gravid
- Kvinnan förstår och accepterar behovet för regelbundna graviditetstest, innan behandlingen påbörjas, helst varje månad under behandlingen och 1 månad efter avslutad behandling
- Kvinnan bekräftar att hon har förstått farorna och de nödvändiga försiktighetsåtgärderna associerade med användningen av isotretinoin.

Dessa villkor gäller även kvinnor som inte är sexuellt aktiva, såvida inte förskrivaren av läkemedlet anser att det finns tungt vägande skäl som indikerar att det inte finns någon risk för graviditet.

Förskrivaren av läkemedlet ska säkerställa följande:

- Patienten följer ovanstående preventionsinstruktioner och bekräftar att hon har förstått dem tillräckligt bra
- Patienten har accepterat ovanstående villkor
- Patienten förstår att hon oavbrutet och på ett korrekt sätt ska använda en mycket effektiv preventivmetod (oberoende av användaren) eller två kompletterande användarberoende metoder, under minst 1 månad innan behandlingen påbörjas, under hela behandlingen och under minst 1 månad efter att behandlingen avslutats
- Graviditetstestet ska vara negativt innan behandlingen påbörjas, under behandlingen och 1 månad efter att behandlingen avslutats. Datum och resultaten av graviditetstesterna ska dokumenteras.

Ifall patienten blir gravid under isotretinoinbehandlingen ska behandlingen avslutas och patienten ska remitteras till en läkare som är specialist i teratologi eller är insatt i det för utvärdering och rådgivning.

Ifall patienten blir gravid efter att behandlingen har avslutats finns det ännu en risk för svåra och allvarliga fostermissbildningar. Risken kvarstår tills preparatet har eliminerats från kroppen fullständigt, vilket är inom en månad efter avslutad behandling.

Prevention

Den kvinnliga patienten ska förses med grundlig information om prevention av graviditet och ska remitteras till preventionsrådgivning ifall hon inte använder någon effektiv preventivmetod. Om den förskrivande läkaren inte kan ge denna information ska patienten hänvisas till en ändamålsenlig yrkesutbildad person inom hälso- och sjukvården.

Ifall en kvinnlig patient kan bli gravid ska hon använda en mycket effektiv preventivmetod (oberoende av användaren) eller två kompletterande användarberoende metoder. Preventivmetoden/-metoderna ska användas under minst 1 månad innan behandlingen påbörjas, under hela behandlingen och under minst 1 månad efter att behandlingen avslutats. Detta berör även patienter som inte har menstruation.

Vid bestämning av preventivmetod ska kvinnans situation alltid utvärderas individuellt och hon ska tas med i beslutsfattandet, så att hon förbinder sig till att använda den valda preventivmetoden

Graviditetstester

Graviditetstester enligt lokal praxis under övervakning av hälsovårdspersonal rekommenderas (minimikänslighet 25 mIU/ml) enligt följande:

Innan påbörjande av behandling

Patienten ska göra ett graviditetstest under övervakning av hälsovårdspersonal minst 1 månad efter påbörjande av preventivmetod och precis innan (helst några dygn innan) ordinerings av läkemedlet. På så sätt säkerställs det att patienten inte är gravid vid påbörjandet av isotretinoin-terapi.

Uppföljningsbesök

Uppföljningsbesök ska ordnas regelbundet, helst varje månad. Behovet för månatliga graviditetstest gjorda under övervakning av hälsovårdspersonal ska utvärderas enligt lokal praxis med hänsyn till patientens sexuella aktivitet, preventivmetod och den senaste tidens menstruationsanamnes (avvikande menstruation, utebliven menstruation eller avsaknad av menstruation). Ifall uppföljningstester är nödvändiga ska de göras i samband med besök för receptförnyelse eller högst 3 dygn innan besöket.

Avslutande av behandlingen

Kvinnor ska göra ännu ett graviditetstest 1 månad efter att behandlingen har avslutats.

Begränsningar för ordinerings och expediering

För kvinnor som kan bli gravida finns det skäl att begränsa förskrivning av Isotretinoin Orion till högst 30 dygn per gång, så att en regelbunden uppföljning med graviditetstest förverkligas. I en ideal situation sker graviditetstest, förskrivning av preparat och expediering av Isotretinoin Orion på samma dag.

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

Manliga patienter

Tillgängliga data tyder på att den nivå av exponering som modern utsätts för via sperma från en manlig patient som får Isotretinoin Orion inte är tillräcklig 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

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

Patienterna får inte donera blod under behandling med isotretinoin eller inom 1 månad efter avslutad behandling eftersom det finns risk för fosterskador om mottagaren av blodtransfusionen är gravid.

Utbildningsmaterial

För att hjälpa läkare, apotekspersonal och patienter att undvika fostrets exponering för isotretinoin tillhandahåller innehavaren av godkännandet för försäljning utbildningsmaterial. Utbildningsmaterialet är avsett för att förstärka varningarna för teratogeniciteten hos isotretinoin och för att vägleda om preventivmedel före påbörjande av behandling samt informera om behovet av graviditetstest.

Läkaren ska förse alla patienter (både manliga och kvinnliga) med grundlig information om den teratogena risken och om de strikta preventivkraven som fastställts i det graviditetsförebyggande programmet.

Psykiska störningar

Depression, försämring av befintlig depression, ångest, tendens till aggressivitet, humörsvängningar, psykotiska symtom och i mycket sällsynta fall självmordstankar, -försök och självmord har rapporterats hos patienter som behandlats med isotretinoin (se avsnitt 4.8). Särskild försiktighet ska iakttagas hos patienter som haft depression och alla patienter ska följas med beträffande depressionssymtom och vid behov hänvisas till ändamålsenlig behandling. Avslutande av behandlingen med isotretinoin lindrar nödvändigtvis inte symtomen tillräckligt och därför kan noggrannare psykiatriska eller psykologiska utvärderingar krävas.

Medvetenhet hos familj och vänner kan vara till hjälp för att upptäcka en eventuell psykisk störning.

Störningar i hud och subkutan vävnad

Akut försämring av sjukdomen förekommer ibland vid inledning av behandlingen, men detta avtar med fortsatt behandling vanligtvis inom 7–10 dagar. I allmänhet krävs ingen dosjustering.

Exponering för starkt solljus eller UV-strålning ska undvikas. I samband med eventuell exponering ska solskyddsprodukter med solskyddsfaktor på minst 15 användas.

Aggressiv kemisk dermabrasion och hudbehandling med laser ska undvikas under behandling med isotretinoin samt under en period på 5–6 månader efter avslutad behandling eftersom ingreppet då kan orsaka hypertrofisk ärrbildning på atypiska områden och i sällsynta fall postinflammatorisk hyper- eller hypopigmentation i behandlingsområdet. Hårborttagning med vax ska undvikas under isotretinoinbehandling och inom 6 månader efter avslutad behandling eftersom detta kan orsaka flagnig av epidermis.

Samtidig användning av isotretinoin och keratolytisk eller exfoliativ lokalbehandling mot akne ska undvikas eftersom den lokala hudirritationen kan förvärras (se avsnitt 4.5).

Patienter ska rådgas till användning av fuktgivande salva eller kräm samt läppsalsa från början av behandlingen eftersom isotretinoin kan orsaka torr hud och torra läppar.

Efter marknadsintroduktion har fall av svåra hudreaktioner (t.ex. *erythema multiforme*, Stevens–Johnsons syndrom och toxisk epidermal nekrolys) rapporterats i samband med bruk av isotretinoin. Eftersom dessa reaktioner kan vara svåra att urskilja från andra eventuellt uppkommande hudreaktioner (se avsnitt 4.8) ska patienter varnas om uppkomsten av dessa symtom samt övervakas noggrant gällande svåra hudreaktioner. Om en svår hudreaktion misstänks ska isotretinoinbehandlingen avslutas.

Allergiska reaktioner

Sällsynta fall av anafylaktiska reaktioner har rapporterats. I vissa fall har anafylaktiska reaktioner uppkommit då en patient tidigare exponerats av lokala retinoider. Sällsynta fall av allergiska hudreaktioner har rapporterats. Allvarlig allergisk vaskulit med purpura (blåmärken och röda fläckar) på extremiteterna och extrakutan vaskulit har rapporterats. Vid allvarliga allergiska reaktioner ska behandlingen avbrytas och patienten övervakas noggrant.

Ögonsjukdomar

Torra ögon, hornhinneopacitet, försämrat mörkerseende och keratit är biverkningar som vanligen försvinner efter avslutad behandling. Torra ögon som inte har försvunnit efter avslutad behandling har rapporterats. Torra ögon kan motverkas genom att använda en mild ögonsalva eller fuktande ögondroppar. Kontaktlinser kan orsaka irritation i ögat under behandlingen och därför ska patienten bära glasögon istället.

Försämring av mörkerseende har i vissa fall uppkommit snabbt (se avsnitt 4.7). Om det konstateras en försämring i synen bör patienten hänvisas till ögonläkare för undersökning. Avslutning av isotretinoinmedicinering kan vara nödvändigt.

Störningar i muskuloskeletala systemet, bindväv och skelett

Muskelvärk, ledvärk och förhöjda kreatinfosfokinasvärden i serum har konstaterats hos patienter som behandlas med isotretinoinmedicinering, särskilt hos mycket fysiskt aktiva patienter (se avsnitt 4.8). I vissa fall kan detta tillstånd leda till eventuellt livshotande rabdomyolys.

Benförändringar har observerats efter flera års administrering av höga doser vid behandling av keratiniseringsrubbingar. Benförändringarna har innefattat prematur epifysslutning, hyperostos och förkalkning av senor och ligament. I dessa fall har dosnivåerna, behandlingens duration och totaldosen i allmänhet klart överskridit de rekommenderade gränserna 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 Orion och lämplig behandling.

Benign 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). Symtom på benign intrakraniell hypertension är huvudvärk, illamående och kräkningar, synstörningar och papillödem. Då benign intrakraniell hypertension upptäcks ska isotretinoinmedicineringen avbrytas omedelbart.

Störningar i lever och gallvägar

Leverenzymvärden ska undersökas innan behandlingen påbörjas, en månad efter att behandlingen påbörjats samt regelbundet var tredje månad under behandlingen, såvida inte en mera frekvent övervakning är kliniskt indicerad. Kortvarig och reversibel förhöjning av leverns transaminasvärden har rapporterats. I flera fall har dessa förändringar legat inom det normala intervallet och värdena har återgått till ursprunglig nivå under behandlingen. Vid bestående förhöjning av transaminasnivåerna ska dock en sänkning av dosen eller avbrytning av behandlingen övervägas.

Nedsatt njurfunktion

Nedsatt njurfunktion och njursjukdom påverkar inte de farmakokinetiska egenskaperna hos isotretinoin. Isotretinoin kan ges till patienter som lider av nedsatt njurfunktion. Det är dock rekommenderat att inleda behandlingen med en låg dos som sedan titreras upp till den maximala tolererade dosen (se avsnitt 4.2).

Lipidmetabolism

Lipidvärden i serum (fastevärden) ska undersökas innan behandlingen påbörjas, en månad efter att behandlingen påbörjats samt regelbundet var tredje månad under behandlingen, såvida inte en mera frekvent övervakning är kliniskt indicerad. Lipidvärden i serum återgår vanligtvis till normal nivå i samband med dosminskning eller efter avbruten behandling. Lipidvärden i serum kan även korrigeras med kostförändringar.

Isotretinoinbehandling har associerats med förhöjda triglyceridvärden i plasma. Behandlingen med isotretinoin ska avbrytas ifall triglyceridvärden i hypertriglyceridemi inte kan hållas på acceptabel nivå eller om symtom på pankreatit uppstår (se avsnitt 4.8). Värden som överskrider 800 mg/dl eller 9 mmol/l har ibland associerats med akut pankreatit, vilken kan leda till dödlig utgång.

Störningar i magtarmkanalen

Isotretinoin har associerats med inflammatorisk tarmsjukdom (regional ileit medräknat) hos patienter som inte tidigare diagnostiserats med magtarmsjukdomar. Patienter som upplever svår (blodig) diarré ska avsluta isotretinoinbehandlingen omedelbart.

Högriskpatienter

För patienter som lider av diabetes, övervikt, alkoholism eller störningar i lipidmetabolismen kan mera frekventa kontroller av lipidvärden i serum och/eller glukosvärden vara nödvändigt. Förhöjda fastevärden för blodsocker har konstaterats och nya fall av diabetes har diagnosticerats under behandling med isotretinoin.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

En samtidig behandling med isotretinoin och vitamin A ska undvikas på grund av risken för A-vitaminförgiftning.

Fall av benign intrakraniell hypertension (*pseudotumor cerebri*) har rapporterats under samtidig användning av isotretinoin och tetracykliner. En kombination av tetracykliner och isotretinoinbehandling ska därför undvikas (se avsnitt 4.3 och 4.4)

Samtidig användning av isotretinoin och keratolytisk eller exfoliativ lokal behandling av akne ska undvikas eftersom hudens lokala irritation kan förstärkas (se avsnitt 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Graviditet är en absolut kontraindikation för behandling med isotretinoin (se avsnitt 4.3). Kvinnor som kan bli gravida ska använda effektiva preventivmetoder under behandlingen och en månad efter avslutad behandling. Om patienten trots försiktighetsåtgärder blir gravid under behandlingen med isotretinoin eller under månaden efter avslutad behandling är risken för svåra och allvarliga missbildningar hos fostret stor.

De fostermisbildningar som associeras med exponering av isotretinoin kan vara missbildningar i det centrala nervsystemet (hydrocefalus, cerebellära missbildningar/abnormaliteter, mikrocefali), ansiktdysmorfier, gomspalt, missbildningar av ytterörat (avsaknad av öronmussla, 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 missfall.

Om en kvinna som behandlas med isotretinoin blir gravid ska behandlingen avslutas. Patienten ska remitteras till en läkare som är specialiserad på teratologi för utvärdering av situationen.

Amning

Isotretinoin är en mycket lipofil molekyl och därför är det mycket sannolikt att det passerar till bröstmjolk. Användning av isotretinoin är kontraindicerat hos ammande mödrar på grund av barnets exponering för möjliga biverkningar via bröstmjölken (se avsnitt 4.3).

Fertilitet

Isotretinoin i terapeutiska doser påverkar inte antalet spermier, deras rörlighet eller morfologi och äventyrar inte utvecklingen av embryot under graviditet om det är mannen som använder isotretinoin.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Isotretinoin kan påverka förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

Det har förekommit fall av försämrat mörkerseende under behandlingen med isotretinoin och i vissa sällsynta fall har detta kvarstått även efter avslutning av behandling (se avsnitt 4.4 och 4.8). Eftersom denna biverkning har uppstått plötsligt hos vissa patienter ska patienten informeras och varnas om detta och uppmanas till försiktighet när de framför fordon eller använder maskiner.

Det har i mycket sällsynta fall rapporterats sömnhet, yrsel och synstörningar. Ifall patienten upplever något av dessa ska patienten avrådas från att framföra fordon, använda maskiner eller delta i aktiviteter där symtomen kan skada patienten eller andra.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Vissa av biverkningarna är dosrelaterade. De flesta biverkningar försvinner efter dosändring eller avslutning av behandling. En del av biverkningarna kan dock kvarstå efter avslutad behandling. Följande biverkningar är de allmännaste av dem som rapporterats i samband med isotretinoinbehandling: torr hud, torra slemhinnor, till exempel på läpparna (läppinflammation), i näsan (näsblood) och ögon (konjunktivit).

Tabell över biverkningar

Incidensen för de biverkningar som anges i följande tabell baserar sig på den kombinerade informationen av 824 patienter som deltagit i kliniska undersökningar samt data som inkommit 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). Biverkningarna presenteras enligt sjunkande grad av allvarighet, både gällande frekvens och organsystem.

Tabell 1 Tabell över biverkningar hos patienter som behandlats med isotretinoin

Klassificering av organsystem	Mycket vanliga	Vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens*
Infektioner och infestationer				Grampositiv (mukokutan) bakterierell infektion	
Blodet och lymfsystemet	Trombocytopeni, anemi, trombocytos, förhöjd sänka	Neutropeni		Lymfadenopati	
Immunsystemet			Anafylaktiska reaktioner, överkänslighet, allergiska hudreaktioner		
Metabolism och nutrition				Diabetes mellitus, hyperurikemi	

Psykiska störningar			Depression, förvärrad depression, tendens till aggressivitet, ångest, humörsvängningar	Själv mord, självmordsförsök, självmordstankar, psykotiska störningar, avvikande beteende	
Centrala och perifera nervsystemet		Huvudvärk		Benign intrakraniell hypertension, konvulsioner, sömnhighet, yrsel	
Ögon	Blefarit, konjunktivit, torra ögon, ögonirritation			Papillödem (tecken på benign intrakraniell hypertension), grå starr, färgblindhet (störningar i färgseende), irritation orsakad av kontaktlinser, hornhinneopacitet, nedsatt mörkerseende, keratit, ljuskänslighet, synstörningar, grumlig syn	
Öron och balansorgan				Nedsatt hörsel	
Blodkärl				Vaskulit (exempelvis granulomatös polyangit, allergisk vaskulit)	
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum		Nasofaryngit, näsblod, torr näsa		Bronkospasm (särskilt hos patienter med astma), heshet	

Magtarmkanalen				Inflamatorisk tarmsjukdom, kolit, ileit, pankreatit, gastrointestinal blödning, blodig diarré, illamående, torrt svalg (se avsnitt 4.4)	
Lever och gallvägar	Förhöjda transaminasvärden (se avsnitt 4.4)			Leverinflammation	
Hud och subkutan vävnad	Klåda, erytematösa utslag, hudinflammation, läppinflammation, torr hud, lokaliserad exfoliering av huden, skör hud (risk för friktions-trauma)		Håravfall	<i>Acne fulminans</i> , förvärrad akne, erytem (i ansiktet), exantem, hårproblem, hirsutism, nageldystrofi, paronyki, ljuskänslighetsreaktioner, pyogent granulom, hyperpigmentering av huden, ökad svettning	<i>Erythema multiforme</i> , Stevens-Johnsons syndrom, toxisk epidermal nekrolys
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Ledvärk, muskelvärk, ryggvärk (särskilt hos barn och unga patienter)			Artrit, kalcinos (förkalkning av ligament och senor), prematur epifysslutning, exostos (hyperostos), nedsatt bentäthet, tendinit	Rabdomyolys, sakroilit
Njurar och urinvägar				Glomerulonefrit	Uretrit

Reproduktionsorgan och bröstkörtel					Sexuell dysfunktion inklusive erektil dysfunktion och minskad libido, gynekomasti, vulvovaginal torrhet
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället				Granulationsvävnad (ökad bildning), sjukdomskänsla	
Undersökningar	Ökade nivåer av triglycerider i blodet, minskat HDL-värde	Förhöjt kolesterol i blodet, förhöjt blodsocker, hematuri, proteinuri		Förhöjt kreatinkinas i blodet	

* kan inte beräknas från tillgängliga data

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Isotretinoin är ett A-vitaminerivat. Även om den akuta toxiciteten för isotretinoin är låg kan en överdos ge symtom på A-vitaminförgiftning. Akut A-vitaminförgiftning kan orsaka svår huvudvärk, illamående eller kräkningar, trötthet, irritabilitet och klåda. Symtomen vid överdosering av isotretinoin är förmodligen liknande. Dessa symtom kan förväntas vara reversibla och avta utan behov av behandling.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Medel mot akne, retinoider mot akne, ATC-kod: D10BA01

Verkningsmekanism

Isotretinoin är en stereoisomer av all-trans retinoinsyra, tretinoin. Den exakta verkningsmekanismen för isotretinoin har inte klarlagts i detalj, men den förbättring som observeras i den kliniska bilden har

konstaterats basera sig på minskad talgkörtelaktivitet och histologiskt påvisad minskning av talgkörtlarnas storlek. Dessutom har isotretinoin observerats 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 blockerar gångarna. Detta leder till komedonbildning och slutligen inflammerade lesioner. Isotretinoin hämmar proliferationen av talgkörtlarnas celler och tycks verka mot akne genom att förhindra cellernas differentiering. Talg är ett viktigt substrat för tillväxten av *Propionibacterium acnes*, varvid 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 fastställts eftersom substansen inte finns tillgänglig som intravenös beredning för humant bruk. På basen av extrapolering från studier på hundar kan man dock se en antydning till en relativt låg och varierande biotillgänglighet. Då isotretinoin tas tillsammans med föda fördubblas biotillgängligheten jämfört med intagning vid fasta.

Distribution

Isotretinoin binds kraftigt till plasmats proteiner, huvudsakligen till albumin (99,9 %). Distributionsvolymen för isotretinoin hos människan har inte bestämts eftersom substansen inte finns tillgänglig som intravenös beredning för humant bruk. När det gäller människor finns endast knapphändig information om vävnadsdistribution av isotretinoin. Koncentrationerna av isotretinoin i epidermis är endast hälften så höga som i serum. Koncentrationerna av isotretinoin i plasma är cirka 1,7 gånger högre än helblodskoncentrationen på grund av isotretinoinets dåliga penetrering till röda blodkroppar.

Metabolism

Efter oral administrering av isotretinoin har man observerat tre huvudsakliga metaboliter i plasma: 4-oxoisotretinoin, tretinoin (all-trans retinoinsyra) och 4-oxo-tretinoin. Dessa metaboliter av isotretinoin har påvisat biologisk aktivitet i flera *in-vitro*-undersökningar. 4-oxoisotretinoin har i en klinisk studie visat sig bidra signifikant till effekten av isotretinoin (reducerar talgutsöndringen utan att inverka på nivåerna av isotretinoin och tretinoin i plasma). Andra metaboliter är glukuronidkonjugat. Den huvudsakliga metaboliten av isotretinoin är 4-oxo-isotretinoin som vid steady-state är 2,5 gånger högre än ursprungssubstansen.

Isotretinoin och tretinoin (all-trans retinoinsyra) metaboliseras reversibelt (konverteras sinsemellan) och deras metabolism är beroende av varandra. Man har uppskattat att 20–30 % av en isotretinoindos metaboliseras genom isomerisering.

Det enterohepatiska kretsloppet kan spela en betydande roll i farmakokinetiken för isotretinoin hos människan. Hos människan har metabolismstudier *in vitro* visat att flera CYP-enzymers är inblandade i isotretinoinets metabolism till 4-oxo-isotretinoin och tretinoin. Inget enskilt isoenzym förefaller ha någon dominerande roll i metabolismen. Isotretinoin eller dess metaboliter påverkar inte CYP-enzymaktiviteten i någon högre grad.

Eliminering

Efter oral administrering av radioaktivt märkt isotretinoin observerades att lika stora mängder av läkemedlet eliminerades via urinen och avföringen. Efter oral administrering av isotretinoin är den slutliga halveringstiden för eliminering av oförändrad substans i medeltal 19 timmar. Den slutliga halveringstiden för eliminering av 4-oxo-isotretinoin är längre, i genomsnitt 29 timmar. Isotretinoin är en fysiologisk retinoid och de endogena retinoidkoncentrationerna uppnås efter cirka två veckor efter avslutad isotretinoinbehandling.

Farmakokinetik hos särskilda populationer

Nedsatt leverfunktion

Eftersom isotretinoin är kontraindicerat för patienter som lider av nedsatt leverfunktion är informationen om farmakokinetiken av isotretinoin begränsad för denna patientgrupp.

Nedsatt njurfunktion

Nedsatt njurfunktion 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 djurarter. LD₅₀ hos kaniner är cirka 2 000 mg/kg, medan motsvarande siffror för mus är cirka 3 000 mg/kg och för råttor över 4 000 mg/kg.

Kronisk toxicitet

En långtidsstudie på råttor som pågick i över två år (med isotretinoin-doser på 2, 8 och 32 mg/kg/dygn) visade tecken på partiellt håravfall och förhöjda triglyceridvärden i plasma för de högre doserna. Biverkningspektrat för isotretinoin påminner således om biverkningarna orsakade av A-vitamin som påvisats hos gnagare. Biverkningspektrat innefattar inte den kraftiga vävnads- och organförkalkning som observerats i samband med vitamin A hos råttor. Levercellsförändringar som observerats under administration av vitamin A förekom inte under isotretinoinbehandling. Alla symtom på A-vitaminförgiftning var reversibla efter att behandlingen av isotretinoin avslutades. Även försöksdjur med tydligt försämrat allmäntillstånd återhämtade sig i stort sett från isotretinoinets biverkningar 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 egenskapen hos isotretinoin ska informationen som nämnts i denna produktresumé beaktas vid ordinerings av isotretinoin till kvinnor som kan bli gravida (se avsnitt 4.3, 4.4 och 4.6).

Mutagenicitet

Isotretinoin har inte visat sig vara mutagent i *in vitro*-undersökningar eller *in vivo*-djurförsöksundersökningar.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Kapselinnehåll:

Sojaolja, raffinerad

Vax, gult

Sojaolja, hydrogenerad

Sojaolja, partiellt hydrogenerad

Kapselhölje:

Gelatin

Glycerol

Titandioxid (E171)

Gul järnoxid (E172)

Röd järnoxid (E172)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30 °C.

Förvaras i originalförpackningen. Tillslut ytterkartongen väl. Ljuskänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Blisterförpackning av PVC/PE/PVDC/Al

Förpackningsstorlekar: 30, 50, 60, 100 kapslar.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Alla överblivna kapslar ska återlämnas till apotek.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Pharmathen S.A.

6, Dervanakion str.

15351 Pallini, Attiki

Grekland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

21907

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

19.9.2006/8.4.2010

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

26.02.2024