

LIITE I

**NIMET, LÄÄKEMUODOT, LÄÄKEVALMISTEIDEN VAHVUUDET, ANNOSTELUREITIT,
MYYNTELUVAN HAKIJAT, MYYNTELUVAN HALTIJAT, PAKKAUKSET JA
PAKKAUSKOOT JÄSENVALTIOISSA**

<u>Jäsenvaltio</u>	<u>Hakija / myyntiluvan haltija</u>	<u>Lääkevalmisteiden nimi</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Annostelureitti</u>	<u>Pakkaus</u>	<u>Pakkauskoko</u>
Itävalta	Schering Health Care Ltd	Lurantal	10 mg	Kapseli, pehmeä	Oraalinen	Läpipaino- pakkaus	20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 112, 120, 168 & 180
	The Brow, Burgess Hill, West Sussex, RH15 9NE, United Kingdom	Lurantal	20 mg	Kapseli, pehmeä	Oraalinen	Läpipaino- pakkaus	20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 112, 120, 168 & 180
Belgia	Schering Health Care Ltd	Lurantal	10 mg	Kapseli, pehmeä	Oraalinen	Läpipaino- pakkaus	20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 112, 120, 168 & 180
	The Brow, Burgess Hill, West Sussex, RH15 9NE, United Kingdom	Lurantal	20 mg	Kapseli, pehmeä	Oraalinen	Läpipaino- pakkaus	20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 112, 120, 168 & 180
Tanska	Schering Health Care Ltd	Scheritonin	10 mg	Kapseli, pehmeä	Oraalinen	Läpipaino- pakkaus	20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 112, 120, 168 & 180
	The Brow, Burgess Hill, West Sussex, RH15 9NE, United Kingdom	Scheritonin	20 mg	Kapseli, pehmeä	Oraalinen	Läpipaino- pakkaus	20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 112, 120, 168 & 180
Suomi	Schering Health Care Ltd	Lurantal	10 mg	Kapseli, pehmeä	Oraalinen	Läpipaino- pakkaus	20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 112, 120, 168 & 180
	The Brow, Burgess Hill, West Sussex, RH15 9NE, United Kingdom	Lurantal	20 mg	Kapseli, pehmeä	Oraalinen	Läpipaino- pakkaus	20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 112, 120, 168 & 180

Ranska	Schering Health Care Ltd The Brow, Burgess Hill, West Sussex, RH15 9NE, United Kingdom	Scheritonin	10 mg	Kapseli, pehmeä	Oraalinen	Läpipaino- pakkaus	20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 112, 120, 168 & 180
		Scheritonin	20 mg	Kapseli, pehmeä	Oraalinen	Läpipaino- pakkaus	20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 112, 120, 168 & 180
Saksa	Schering Health Care Ltd The Brow, Burgess Hill, West Sussex, RH15 9NE, United Kingdom	Lurantal	10 mg	Kapseli, pehmeä	Oraalinen	Läpipaino- pakkaus	20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 112, 120, 168 & 180
		Lurantal	20 mg	Kapseli, pehmeä	Oraalinen	Läpipaino- pakkaus	20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 112, 120, 168 & 180
Kreikka	Schering Health Care Ltd The Brow, Burgess Hill, West Sussex, RH15 9NE, United Kingdom	Scheritonin	10 mg	Kapseli, pehmeä	Oraalinen	Läpipaino- pakkaus	20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 112, 120, 168 & 180
		Scheritonin	20 mg	Kapseli, pehmeä	Oraalinen	Läpipaino- pakkaus	20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 112, 120, 168 & 180
Irlanti	Schering Health Care Ltd The Brow, Burgess Hill, West Sussex, RH15 9NE, United Kingdom	Scheritonin	5 mg	Kapseli, pehmeä	Oraalinen	Läpipaino- pakkaus	20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 112, 120, 168 & 180
		Scheritonin	10 mg	Kapseli, pehmeä	Oraalinen	Läpipaino- pakkaus	20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 112, 120, 168 & 180
		Scheritonin	20 mg	Kapseli, pehmeä	Oraalinen	Läpipaino- pakkaus	20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 112, 120, 168 & 180
Italia	Schering Health Care Ltd The Brow, Burgess Hill, West Sussex, RH15 9NE,	Rexidal	20 mg	Kapseli, pehmeä	Oraalinen	Läpipaino- pakkaus	20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 112, 120, 168 & 180

Luxemburg	United Kingdom						
	Schering Health Care Ltd The Brow, Burgess Hill, West Sussex, RH15 9NE, United Kingdom	Lurantal Lurantal	10 mg 20mg	Kapseli, pehmeä Kapseli, pehmeä	Oraalinen Oraalinen	Läpipaino- pakkaus Läpipaino- pakkaus	20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 112, 120, 168 & 180 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 112, 120, 168 & 180
Alankomaat	Schering Health Care Ltd The Brow, Burgess Hill, West Sussex, RH15 9NE, United Kingdom	Lurantal Lurantal	10 mg 20 mg	Kapseli, pehmeä Kapseli, pehmeä	Oraalinen Oraalinen	Läpipaino- pakkaus Läpipaino- pakkaus	20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 112, 120, 168 & 180 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 112, 120, 168 & 180
Portugali	Schering Health Care Ltd The Brow, Burgess Hill, West Sussex, RH15 9NE, United Kingdom	Scheritonin Scheritonin	10 mg 20 mg	Kapseli, pehmeä Kapseli, pehmeä	Oraalinen Oraalinen	Läpipaino- pakkaus Läpipaino- pakkaus	20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 112, 120, 168 & 180 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 112, 120, 168 & 180
Espanja	Schering Health Care Ltd The Brow, Burgess Hill, West Sussex, RH15 9NE, United Kingdom	Trivane Trivane	10 mg 20 mg	Kapseli, pehmeä Kapseli, pehmeä	Oraalinen Oraalinen	Läpipaino- pakkaus Läpipaino- pakkaus	20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 112, 120, 168 & 180 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 112, 120, 168 & 180
Yhdistynyt Kuningaskunta	Schering Health Care Ltd The Brow,	Isotretinoin	5 mg	Kapseli, pehmeä	Oraalinen	Läpipaino- pakkaus	20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 112, 120, 168 & 180

Burgess Hill, West Sussex, RH15 9NE, United Kingdom	Isotretinoin	10 mg	Kapseli, pehmeä	Oraalinen	Läpipaino- pakkaus	20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 112, 120, 168 & 180
	Isotretinoin	20 mg	Kapseli, pehmeä	Oraalinen	Läpipaino- pakkaus	20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 112, 120, 168 & 180

LIITE II

EMEA:N ESITTÄMÄT TIETEELLISET JOHTOPÄÄTÖKSET JA VALMISTEYHTEENVEDON MUUTTAMISEN PERUSTEET

TIETEELLISET JOHTOPÄÄTÖKSET

(ks. liite II) TIETEELLISEN ARVIONNIN YLEINEN TIIVISTELMÄ

Isotretinoiini (13-cis-retinolihapo) on retinoidiyhdiste ja A-vitamiinijohdannainen, joka on tarkoitettu aknen systeemiseen hoitoon. Kuten kaikki retinoidit, isotretinoidi on teratogeeni, ja raskaus on vasta-aihe sen käytölle epämuodostumien välttämiseksi.

myönnetty myyntilupa Yhdistyneessä kuningaskunnassa pääosin samanlaisena (geneerisenä) valmisteena kuin Rochen tuottama alkuperäinen Roaccutane-niminen lääkevalmiste. Ennen kuin keskinäinen tunnustamismenettely kaikissa jäsenvaltioissa paitsi Ruotsissa oli päättynyt, Ranska esitti EMEA:lle lausuntopyynnön, jossa se katsoi, ettei keskinäistä tunnustamismenettelyä koskevassa valmisteyhteenvedossa esitetty raskauden ehkäisyohjelma ollut hyväksyttävä ja pyysi, että valmisteyhteenvedon eri osiin tehtäisiin muutoksia. Lisäksi Ranska totesi, ettei PSUR-kertomus, jossa raportoidaan isotretinoiinin käytöstä 5 vuoden aikana ole hyväksyttävä.

Lausuntopyynnön perusteisiin ja CPMP:n kysymyksiin perustuen hakija esitti raskaudenehkäisyohjelman ja ajan tasalle saatetun valmisteyhteenvedon.

▪ Laatu koskevat asiat

Merkittäviä laatuun liittyviä kysymyksiä ei todettu ja valmisteyhteenvedon farmaseuttiset tiedot täydennettiin paitsi kohtia, jotka jäsenvaltioiden tulee lisätä kansallisen käsittelyn yhteydessä.

▪ Tehokkuutta koskevat asiat

Menettelyn aikana esiteltiin lisätodisteita bioekivalenssista alkuperäisen valmisteen kanssa.

Valmisteen tehokkuus on nyt vahvistettu, mutta hoidettavaan populaatioon liittyy edelleen avoimia kysymyksiä.

CPMP totesi, että vakavan aknen ensisijaisen hoidon oikeuttaminen ei perustunut tavanomaisiin kliinisiin kokeisiin, vaan julkaistuun kliiniseen lausuntoon. Ottaen huomioon, että käyttöaiheiden pitäisi kuvata isotretinoiinin riski-/hyötysuhdetta hoidon kohteena olevassa populaatiossa, ja tarkasteltuaan epämuodostumien riskiä ja muita isotretinoiinin käyttöön liittyviä vakavia haittavaikutuksia, CPMP suositteli seuraavaa käyttöaihetta:

"Aknen vakavat muodot (kyhmyinen ja pallomainen akne tai akne, johon liittyy pysyvän arpeutumisen riski), jotka ovat resistenttejä systeemisiä antibakteerilääkkeitä käyttäville sopiville vakiohoitokuureille ja paikalliselle hoidolle".

Aikuisilla isotretinoiinihoito pitäisi aloittaa annoksella 0,5 mg/kg/päivä. Hoitovaste isotretinoiinille ja jotkut sen haittavaikutuksista riippuvat annoksesta, ja ne voivat olla erilaisia eri potilailla. Tämä edellyttää annoksen yksilöllistä sovittamista hoidon aikana. Useimmille potilaille annostus on 0,5 - 1,0 mg/kg/päivä. Pitkäaikainen oireiden lievenemis- tai uusiutumisaste riippuu enemmän annetusta kokonaisannoksesta kuin hoidon kestosta tai päivittäisestä annoksesta. On osoitettu, että merkittävää lisähyötyä ei voida odottaa 120 - 150 mg/kg suuremmasta annoksesta. Hoidon kesto riippuu näin ollen yksilöllisestä päiväannoksesta. Tavallisesti 16 - 24 viikon mittainen hoitokuuri on riittävä oireiden lievenemiseen.

▪ Turvallisuuteen liittyvät asiat

Tärkein turvallisuuteen liittyvä asia oli esittää hakijan raskaudenehkäisyohjelmaa koskevan ehdotuksen perusteella valmisteyhteenvedossa suositus sen varmistamiseksi, etteivät lapsensaanti-ikäiset naiset ole isotretinoiinihoitoa aloittaessaan raskaana ja etteivät he tule raskaaksi hoidon aikana tai vähintään kuukausi sen päättymisen jälkeen.

Tästä syystä CPMP tarkasteli seuraavia asioita:

- Hänellä on vakava akne (kyhmyinen ja pallomainen akne tai akne, johon liittyy pysyvän arpeutumisen riski), joka on resistentti systeemisiä antibakteerilääkkeitä käyttäville sopiville vakiohoitokuureille ja paikalliselle hoidolle.

- Hän on selvillä epämuodostumien riskistä.
 - Hän ymmärtää, että on tarve kuukausittaiseen huolelliseen seurantaan.
 - Hän ymmärtää ja hyväksyy tarpeen tehokkaaseen ja keskeytymättömään raskauden ehkäisyyn kuukautta ennen hoidon aloittamista, hoidon kestäessä ja kuukausi hoidon loppumisen jälkeen. Pitäisi käyttää vähintään yhtä ja mieluummin kahta täydentävää raskauden ehkäisymuotoa mukaan lukien joku mekaaninen estemenetelmä.
 - Vaikka hänen kuukautisensa puutuisivat, hänen pitää noudattaa kaikkia tehokasta raskauden ehkäisyä koskevia ohjeita.
 - Hänen olisi kyettävä noudattamaan kaikkia tehokkaita raskauden ehkäisyä koskevia toimenpiteitä.
 - Hän on selvillä raskauden kaikista mahdollisista seurauksista ja ymmärtää ne, sekä ymmärtää tarpeen mennä nopeasti lääkäriin, jos raskauden riski on olemassa.
 - Hän ymmärtää tarpeen raskaustestaukseen ja hyväksyy raskaustestin ennen hoitoa, hoidon aikana ja 5 viikkoa sen päättymisen jälkeen.
 - Hän myöntää ymmärtäneensä isotretinoiinin käyttöön liittyvät riskit ja tarpeelliset varotoimenpiteet.
- Isotretinoiinia (suun kautta) pitäisi määrätä lapsensaanti-ikäisille naisille vain, jos samalla noudatetaan tiukasti raskauden ehkäisytoimenpiteitä, jotka on esitetty myyntiluvan haltijan raskauden ehkäisyohjelmassa. Tämä koskee myös naisia, jotka eivät ole tällä hetkellä seksuaalisesti aktiivisia, ellei lääkemääräyksen antaja katso, että on olemassa perustellut syyt sulkea pois raskaaksi tulemisen riski.
 - Isotretinoiinin käyttö on vasta-aiheinen lapsensaanti-ikäisille naisille, paitsi jos kaikki seuraavat ehdot ovat voimassa:
 - Isotretinoiinia pitäisi määrätä vain sellaisen lääkärin, jolla on asiantuntemusta systeemisten retinoidien käytöstä vakavan aknen hoidossa, tai hoidon pitäisi tapahtua tällaisen lääkärin valvonnassa, joka ymmärtää täysin isotretinoiinin liittyvät riskit ja seurantaan liittyvät vaatimukset.
 - Kaikki potilaalle tarkoitetut tiedot epämuodostumien riskistä ja tiedot tiukoista toimenpiteistä raskauden ehkäisemiseksi pitäisi antaa kaikille potilaille, sekä miehille että naisille.
 - Auttaakseen lääkemääräyksen antajia, farmaseutteja ja potilaita välttämään sikiön altistumista isotretinoiinille, myyntiluvan haltija antaa käyttöön opetusmateriaalia korostaakseen isotretinoiinin epämuodostumiin liittyvää riskiä, antaa neuvoja raskauden ehkäisystä ennen kuin hoito on aloitettu ja neuvoja raskaustestauksen tarpeesta.
 - Raskauden ehkäisyn, raskaustestausten ja käyntien jälkeen pitäisi esittää erityisiä suosituksia, kuten valmisteyhteenvedossa on kuvattu.
 - Isotretinoiinia ei pitäisi määrätä lapsensaanti-ikäisille naisille 30 päivän hoitojaksoa pidemmäksi ajaksi, ja hoidon jatkamiseksi pitää saada uusi lääkemääräys. Parhaassa tapauksessa raskaustestauksen, lääkemääräyksen antamisen ja isotretinoiinin käyttöön saamisen pitäisi tapahtua samana päivänä. Isotretinoiinin saamisen apteekista pitäisi tapahtua enintään seitsemän päivän kuluessa lääkkeen määräämisestä.
 - Potilaille pitäisi antaa ohjeet, joiden mukaan tätä lääkevalmistetta ei koskaan saa antaa muille henkilöille sekä ohjeet käyttämättömien kapselien palauttamisesta apteekkiin hoidon loputtua.
 - Potilaiden ei pitäisi luovuttaa verta hoidon aikana tai kuukausi hoidon keskeyttämisen jälkeen, koska verensiirto on mahdollinen riski raskaana olevan vastaanottajan sikiölle.
 - Myyntiluvan haltijan pitää sitoutua siihen, ettei se tarjoa valmisteen ilmaisia näytteitä.

Ottaen huomioon, että raskaudenehkäisyohjelman yleisperiaatteet pitää kuvata valmisteyhteenvedossa, mutta että ohjelman yksityiskohdat pitää sovittaa paikallisten ohjeiden mukaisiksi, CPMP pyysi, että myyntiluvan haltija sopisi raskaudenehkäisyohjelman yksityiskohdista kansallisten toimivaltaisten viranomaisten kanssa ja toteuttaisi tämän ohjelman kansallisesti. Tämä vaatimus on esitetty tarkemmin lausunnon liitteessä nimeltä "Myyntilupiin liittyvät ehdot",

Lisäksi määräjain annettavia turvallisuuskertomuksia (PSUR-kertomus) on toimitettava kerran puolessa vuodessa kahden ensimmäisen vuoden aikana Euroopan komission päätöksen hyväksymisen jälkeen, kerran vuodessa seuraavien kolmen vuoden aikana ja tämän jälkeen kerran viidessä vuodessa. Myyntiluvan haltijan pitäisi toimittaa CPMP:lle, viitejäsenvaltiolle ja sille jäsenvaltiolle, jota asia koskee, PSUR-kertomus, johon sisältyy raportti isotretinoiinin käyttöön liittyvästä raskaudenehkäisyohjelmasta ja siihen liitetty arviointi raskauteen liittyvistä altistumista ja tuloksista. Raportissa pitäisi antaa tietoja niistä toimenpiteistä, joihin on ryhdytty riskinhallintaohjelman tehokkuuden varmistamiseksi ja arvioimiseksi. Kun PSUR-raportit annetaan ainoastaan kerran viidessä vuodessa, myyntiluvan haltijan pitäisi edelleen toimittaa riskinhallintaohjelmaa koskevia vuotuisia kertomuksia.

CPMP pyysi myös, että

- Lääkeyhtiö toimittaa CPMP:lle kaksi kuukautta CPMP:n lausunnon hyväksymisen jälkeen seurantatoimenpiteenä katsauksen, johon sisältyy ehdotuksia varoitusten päivittämisestä ja psykiatrisia sairauksia koskeva osa haittavaikutuksista.

Hyöty-/riskisuhdetta koskevat asiat

Myyntiluvan haltijoiden toimittamien asiakirjojen, joihin sisältyi ehdotus raskaudenehkäisyohjelman toteuttamiseksi ja tieteellinen keskustelu komitean kanssa, perusteella CPMP katsoi, että hyöty/riskisuhde hyväksytyissä käyttöaiheissa on positiivinen.

VALMISTEYHTEENVEDON(VETOJEN) MUUTTAMISEN PERUSTEET

Sen johdosta, että

- pyyntö koski valmisteyhteenvedon hyväksymistä ottaen huomioon epämuodostumien riski
- hakijan ehdottama valmisteyhteenvedo on arvioitu toimitetun dokumentaation perusteella, johon sisältyy ehdotus raskaudenehkäisyohjelmaksi ja komitean tieteellinen keskustelu

CPMP suositti myyntiluvan myöntämistä edellyttäen, että valmisteyhteenvedoon tehdään muutoksia. Isotretinoin, Lurantal, Trivane, Rexidal ja Scheritonin -valmisteiden valmisteyhteenvedo on esitetty liitteessä III (ks.liite I).

LIITE III

VALMISTEYHTEENVETO

HUOMIOITAVAA: OHEINEN VALMISTEYHTEENVETO OLI TÄTÄ TUTKIMUSPYYNTÖÄ KOSKEVAN KOMISSION PÄÄTÖKSEN LIITTEENÄ. TEKSTI OLI AJANTASAINEN PÄÄTÖKSENTEKOHEDELLÄ.

TEKSTIÄ EI TÄMÄN JÄLKEEN PÄIVITETÄ EMEAN TOIMESTA EIKÄ SE SEN VUOKSI VÄLTÄMÄTTÄ VASTAA TÄMÄNHETKISTÄ TEKSTIÄ.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

<Isotretinoiini><Scheritonin><Rexidal><Lurantal><Trivane>< 5 mg><10 mg><20 mg> kapseli, pehmeä

(ks. maakohtaista liitettä 1)

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

<Yksi pehmeä kapseli sisältää 5 mg isotretinoiinia.>

<Yksi pehmeä kapseli sisältää 10 mg isotretinoiinia.>

<Yksi pehmeä kapseli sisältää 20 mg isotretinoiinia.>

Apuaineet, ks. 6.1.

(ks. maakohtaista liitettä 1)

3. LÄÄKEMUOTO

Kapseli, pehmeä.

<Kapselin kuori on kaksivärinen: punaruskea ja kerman värinen. Sisältö on kirkkaan kellanoranssia. Kapselin toiselle puolelle on painettu ”I5”.>

<Kapselin kuori on punaruskea. Sisältö on kirkkaan kellanoranssia. Kapselin toiselle puolelle on painettu ”I10”.>

<Kapselin kuori on kaksivärinen: himmeän punaruskea ja kerman värinen. Sisältö on kirkkaan kellanoranssia. Kapselin toiselle puolelle on painettu ”I20”.>

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

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

Kapselit otetaan ruokailun yhteydessä kerran tai kaksi kertaa vuorokaudessa.

Aikuiset, mukaan lukien nuoret ja vanhukset:

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

Taudin oireiden pitkäaikaisen lievenemisen ja taudin uusiutumisen on todettu olevan riippuvaisia pikemmin kokonaisannoksesta kuin pelkästään hoidon kestosta tai päivittäisestä annoksesta. On osoitettu, ettei 120-150 mg/kg kumulatiivisen annoksen ylittävistä annoksista ole todellista lisähyötyä. Hoidon kesto määräytyy päivittäisen annoksen mukaan. 16-24 viikon hoito on normaalisti riittävä oireiden 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 vaikea 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. 4.4 ”Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet”).

Lapset

Isotretinoiinia ei ole tarkoitettu ennen puberteetti-ikää ilmenevän aknen hoitoon, eikä sitä suositella alle 12-vuotiaille potilaille.

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 naisilla, jotka ovat raskaana tai imettävät (ks. 4.6 ”Raskaus ja imetys”).

Isotretinoiini on vasta-aiheinen myös hedelmällisessä iässä olevilla naisilla, elleivät kaikki Raskaudenkehäisyohjelmassa mainitut edellytykset täyty (ks. 4.4 ”Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet”).

Isotretinoiini on lisäksi vasta-aiheinen potilailla, joilla on

- maksan vajaatoiminta
- huomattavasti kohonneet veren lipidiarvot
- A-vitamiinimyrkytys
- yliherkkyys isotretinoiinille tai jollekin valmisteen apuaineelle
- samanaikainen tetrasykliinilääkitys (ks. 4.5 ”Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset”).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Raskaudenkehäisyohjelma

Tämä lääkevalmiste on TERATOGEENINEN.

Isotretinoiini on vasta-aiheinen hedelmällisessä iässä olevilla naisilla, elleivät kaikki seuraavat Raskaudenkehäisyohjelman 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. 4.1 ”Käyttöaiheet”).
- Hän ymmärtää teratogeenisuusriskin merkityksen.
- Hän ymmärtää kuukausittain tapahtuvan tarkan hoidon seurannan merkityksen.

- Hän ymmärtää raskauden ehkäisyn merkityksen ja hyväksyy luotettavan keskeytymättömän ehkäisymenetelmän käytön, joka aloitetaan kuukautta ennen lääkityksen alkua ja jota jatketaan koko lääkityksen ajan sekä kuukauden ajan lääkityksen lopettamisen jälkeen. Hoidon aikana on käytettävä ainakin yhtä, mieluummin kahta toisiaan täydentävää ehkäisymenetelmää. Yhtenä ehkäisymenetelmänä on aina käytettävä kondomia tai muuta estemenetelmää.
- Vaikka hänellä ei olisi kuukautisia, hänen täytyy noudattaa kaikkia luotettavasta raskauden ehkäisystä annettuja neuvoja.
- Hänen on kyettävä noudattamaan luotettavaa raskauden ehkäisyä.
- Häntä on informoitu ja hän ymmärtää raskauden mahdolliset seuraukset sekä tarpeen hakeutua välittömästi lääkärin vastaanotolle raskauden ollessa mahdollinen.
- Hän ymmärtää raskaustestien merkityksen ja hyväksyy, että testit tehdään ennen hoidon aloittamista, hoidon aikana ja viiden viikon kuluttua hoidon loppumisesta.
- Hän vahvistaa ymmärtäneensä isotretinoinihoitoon liittyvät riskit ja varoitukset.

Nämä ehdot koskevat lääkkeen määräämistä myös naisille, jotka eivät sillä hetkellä ole seksuaalisesti aktiivisia, ellei lääkäri erikseen arvioi, että raskaaksi tulemisen riskiä ei ole olemassa.

Lääkärin on varmistettava, että:

- Potilas täyttää raskauden ehkäisyn vaatimukset, jotka on listattu edellä. Tähän on sisällytettävä varmistus siitä, että hänellä on riittävä ymmärrys käsiteltävistä asioista.
- Potilas osoittaa hyväksyvänsä edellä mainitut vaatimukset.
- Potilas on käyttänyt ainakin yhtä, mieluummin kahta toisiaan täydentävää ehkäisymenetelmää vähintään kuukauden ajan ennen lääkityksen alkua, koko hoidon ajan ja vähintään kuukauden ajan hoidon lopettamisen jälkeen. Kondomia tai muuta estemenetelmää on aina käytettävä.
- Raskaustesteillä on saatu negatiiviset tulokset ennen hoitoa, hoidon aikana ja viisi viikkoa hoidon lopettamisen jälkeen. Seurantatestien päivämäärät ja tulokset on dokumentoitava.

Ehkäisy

Naispotilaille on tarjottava perustietoa raskauden ehkäisystä ja heidät on ohjattava ehkäisyneuvontaan, jos he eivät ole aikaisemmin käyttäneet tehokasta ehkäisymenetelmää.

Hoidon aikana on käytettävä ainakin yhtä, mieluummin kahta toisiaan täydentävää ehkäisymenetelmää. Kondomia tai muuta estemenetelmää on aina käytettävä. Ehkäisymenetelmän käyttöä on jatkettava vähintään kuukauden ajan hoidon lopettamisen jälkeen, vaikka potilaalla ei olisikaan kuukautisia.

Raskaustestin tekeminen

Herkkyydeltään vähintään 25 mIU/ml olevat raskaustestit on suositeltu suoritettavan kuukautiskierron kolmen ensimmäisen päivän aikana. Raskaustestit suoritetaan terveydenhuoltohenkilöstön valvonnassa paikallisen käytännön mukaisesti seuraavaa ohjeistusta noudattaen.

Ennen hoidon aloittamista:

On suositeltavaa, että ensimmäinen terveydenhuoltohenkilöstön valvoma raskaustesti suoritetaan ennen luotettavan ehkäisyn aloittamista. Tällä suljetaan pois raskauden mahdollisuus ehkäisyä aloitettaessa. Raskaustestin päivämäärä sekä testin tulos dokumentoidaan. Potilailla, joilla ei ole säännöllisiä kuukautisia, raskaustestin ajoitus on riippuvainen potilaan seksuaalisesta aktiivisuudesta, ja testi on tehtävä noin kolmen viikon kuluttua viimeisestä suojaamattomasta yhdynnästä. Lääkärin on neuvottava potilasta ehkäisyyn liittyvissä asioissa.

Terveydenhuoltohenkilöstön valvoma raskaustesti on suoritettava myös ensimmäisellä hoitokäynnillä, jolloin isotretinoinia määrätään, tai kolmen päivän aikana ennen vastaanotolle tuloa. Testi suoritetaan silloin, kun potilas on käyttänyt vähintään kuukauden ajan luotettavaa ehkäisymenetelmää. Näin poissuljetaan raskauden mahdollisuus ennen isotretinoinilääkityksen aloittamista.

Seurantakäynnit

Seurantakäynnit on järjestettävä 28 päivän välein. Säännöllisten, terveydenhuoltohenkilöstön valvomien raskaustestien tarve arvioidaan paikallisen käytännön mukaisesti potilaan seksuaalielämän

ja hänen kuukautiskiertonsa (epäsäännölliset kuukautiset, taukoja kuukautisissa tai kuukautisten puuttuminen) perusteella. Jos seurantatestejä päätetään järjestää, ne pitäisi suorittaa vastaanottopäivänä tai kolmen päivän aikana ennen vastaanottoa.

Hoidon lopettaminen

Viimeinen raskaustesti on suoritettava viisi viikkoa hoidon lopettamisen jälkeen raskauden mahdollisuuden poissulkemiseksi.

Lääkkeen määrääminen ja toimittamista koskevat rajoitukset

Lääkkeen määrääminen hedelmällisessä iässä oleville naisille on rajoitettu 30 päivän lääkitykseen yhdellä reseptillä, ja hoidon jatkaminen vaatii uuden lääkemääräyksen. Ihanteellisessa tilanteessa raskaustestin tekeminen, lääkkeen määrääminen ja lääkkeen luovuttaminen apteekista tapahtuvat samana päivänä. Isotretinoiinin toimittamisen apteekista on tapahduttava seitsemän päivän kuluessa reseptin kirjoittamisesta.

Miespotilaat

Ei ole olemassa viitteitä siitä, että isotretinoinilääkityksellä olevien miespotilaiden hedelmällisyys heikkenisi tai lääkitys vaikuttaisi heidän jälkeläisiinsä. Miespotilaita on kuitenkin muistutettava siitä, että heidän ei pidä luovuttaa lääkkeitään kenellekään muulle henkilölle, erityisesti ei naisille.

Lisävaroitukset

Potilaita on neuvottava olemaan luovuttamatta tätä lääkettä toiselle henkilölle ja palauttamaan käyttämättömät kapselit apteekkiin hoidon loputtua.

Potilaiden ei pidä luovuttaa verta isotretinoiinihoidon aikana eikä yhden kuukauden aikana hoidon lopettamisen jälkeen, koska verta voidaan antaa raskaana olevalle naiselle, mikä voi aiheuttaa vaaraa kehittyvälle sikiölle.

Koulutusmateriaali

Myyntiluvanhaltija tarjoaa koulutusmateriaalia isotretinoiinin teratogeenisuudesta lääkkeen määrääjille, apteekkihenkilöstölle ja potilaille varoitusten selventämiseksi ja sikiöaltistusten välttämiseksi. Materiaaleissa annetaan lisäksi ohjeita ehkäisystä ja siitä, milloin raskaustestien tekeminen on välttämätöntä.

Lääkärin on annettava kaikille potilaille, sekä miehille että naisille, kaikki tieto teratogeenisuuden vaarasta ja Raskaudenehkäisyohjelmassa kerrottu potilasinformaatio tiukoista raskauden ehkäisy menetelmistä.

Psykiatriset häiriöt

Masennusta, psykoottisia oireita ja harvoin itsemurhayrityksiä ja itsemurhia on raportoitu isotretinoiinia saaneilla potilailla (ks. 4.8 ”Haittavaikutukset”). Sen tähden potilaita, joilla on aiemmin esiintynyt masennuksen oireita, on tarkkailtava erityisen huolellisesti, ja kaikki potilaat on ohjattava asianmukaiseen hoitoon, jos heillä ilmenee masennukseen viittaavia oireita. Isotretinoiinihoidon keskeytys ei välttämättä ole riittävä toimenpide oireiden helpottamiseksi, ja siksi psykiatriset tai psykologiset lisätutkimukset voivat olla tarpeen.

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 aurinkosuoja tuotteita.

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 kuoriintumista.

Isotretioniinin kanssa samanaikaista keratolyttistä tai eksfoliativista aknen paikallishoitoa ei pidä käyttää, koska ihon paikallinen ärtyminen saattaa voimistua.

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

Silmäsairaudet

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

Hämäränäön heikentyminen on joissain tapauksissa ilmaantunut nopeasti. (ks. 4.7 ”Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn”). Jos näkökyvyssä todetaan heikkenemistä, potilas tulisi ohjata silmälääkärin tutkimuksiin. Isotretinoiini-lääkityksen lopettaminen voi olla välttämätöntä.

Tuki- ja liikuntaelimestön, sidekudosten ja luuston häiriöt

Lihaskipuja, nivelkipuja ja kohonneita seerumin kreatiini-fosfokinaasi-arvoja on todettu isotretinoiini-lääkityksellä olleilla potilailla, erityisesti niillä, jotka harrastavat pontevaa liikuntaa (ks. 4.8 ”Haittavaikutukset”).

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

Hyvänlaatuinen kallonsisäisen paineen nousu

Joitakin hyvänlaatuisia kallonsisäisen paineen nousuja on todettu. Jotkut näistä tapauksista liittyvät tetraasykliinien samanaikaiseen käyttöön (ks. 4.3 ”Vasta-aiheet” ja 4.5 ”Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset”). Hyvänlaatuisen kallonsisäisen paineen nousun oireisiin sisältyvät päänsärky, pahoinvointi ja oksentelu, näkökyvyn häiriöt ja näköhermon nystyn turvotus. Kun hyvänlaatuinen kallonsisäisen paineen nousu havaitaan, isotretinoiini-lääkitys 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 transaminaasi-arvojen nousua on raportoitu. Useissa tapauksissa nämä muutokset ovat olleet normaalirajojen sisällä, ja pitoisuudet ovat palautuneet lähtötasolleen hoidon aikana. Jos transaminaasipitoisuudet kuitenkin kohoavat pysyvästi normaaliarvoista, on annoksen pienentämistä tai hoidon keskeyttämistä harkittava.

Munuaisten vajaatoiminta

Munuaisten vajaatoiminta ja munuaissairaus eivät vaikuta isotretinoiinin farmakokinetiikkaan. Isotretinoiinia voidaan antaa munuaisten vajaatoiminnasta kärsiville potilaille. On kuitenkin suositeltavaa aloittaa hoito pienellä annoksella ja titrata annos suurimpaan siedettyyn annokseen (ks. 4.2 ”Annostus ja antotapa”).

Rasva-aineenvaihdunta

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

Isotretinoiinihoito on yhdistetty kohonneisiin plasman triglyseridiarvoihin. Isotretinoiinihoito on keskeytettävä, mikäli hypertriglyseridemiassa triglyseridien arvoja ei pystytä pitämään hyväksyttävällä tasolla tai pankreatiitin oireita esiintyy (ks. kohta 4.8 ”Haittavaikutukset”). 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.

Allergiset reaktiot

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

Riskipotilaat

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

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

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

Isotretinoiinin ja tetrasykliinien samanaikaisen hoidon aikana on raportoitu hyvänlaatuisia kallonsisäisen paineen nousuja (pseudotumor cerebri). Tetrasykliinien yhdistämistä isotretinoiinihoitoon on siksi vältettävä (ks. 4.3 ”Vasta-aiheet” ja 4.4 ”Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet”).

4.6 Raskaus ja imetys

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

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

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

Imetys:

Isotretinoiini on 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

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

4.8 Haittavaikutukset

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

<i>Infektiot:</i>	
Erittäin harvinainen ($\leq 1/10\ 000$)	Gram-positiivinen (ihon tai limakalvojen) bakteeri-infektio
<i>Veren ja imunestejärjestelmän häiriöt:</i>	
Erittäin yleinen ($\geq 1/10$)	Anemia, kohonnut La, trombositopenia, trombositosis
Yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Neutropenia
Erittäin harvinainen ($\leq 1/10\ 000$)	Imusolmuketurvotus
<i>Immuunijärjestelmän häiriöt:</i>	
Harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$)	Allergiset ihoreaktiot, anafylaktiset reaktiot, yliherkkyys
<i>Aineenvaihdunta- ja ravitsemushäiriöt:</i>	
Erittäin harvinainen ($\leq 1/10\ 000$)	Diabetes, hyperurikemia (veren virtsahapon runsaus)
<i>Psykiatriset häiriöt:</i>	
Harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$)	Masennus
Erittäin harvinainen ($\leq 1/10\ 000$)	Epänormaali käyttäytyminen, psykoottiset oireet, itsemurhayritys, itsemurha
<i>Hermojärjestelmän häiriöt:</i>	
Yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Päänsärky
Erittäin harvinainen ($\leq 1/10\ 000$)	Hyvänlaatuisen kallonsisäisen paineen nousu, kouristukset, uneliaisuus
<i>Silmäsairaudet:</i>	
Erittäin yleinen ($\geq 1/10$)	Silmäluomien tulehdus, sidekalvon tulehdus, silmien kuivuminen, silmän ärsytys
Erittäin harvinainen ($\leq 1/10\ 000$)	Sumentunut näkö, kaihi, värisokeus (häiriöt värinäössä), piilolinssien aiheuttama ärsytys, sarveiskalvon samentuminen, hämäränäön heikentyminen, sarveiskalvotulehdus, näköhermon nystyn turvotus (merkinä hyvänlaatuisesta kallonsisäisen paineen noususta), valoherkkyys
<i>Korva- ja sisäkorvahäiriöt:</i>	
Erittäin harvinainen ($\leq 1/10\ 000$)	Kuulon heikkeneminen
<i>Verisuonistohäiriöt:</i>	
Erittäin harvinainen ($\leq 1/10\ 000$)	Vaskuliitti (esimerkiksi Wegenerin granulomatoosi, allerginen vaskuliitti)
<i>Hengitys-, rintakehä- ja välikarsinahäiriöt:</i>	
Yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Nenäverenvuoto, nenän kuivuus, nenänielun tulehdus
Erittäin harvinainen ($\leq 1/10\ 000$)	Bronkospasmi (erityisesti potilailla, joilla on astma), käheys

<i>Ruoansulatuskanavan häiriöt:</i> Erittäin harvinainen ($\leq 1/10\ 000$)	Koliitti, ileiitti, kurkun kuivuus, ruoansulatuskanavan verenvuodot, veriripuli ja tulehduksellinen suolisairaus, pahoinvointi, pankreatiitti (ks. 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet)
<i>Maksa- ja sappihäiriöt:</i> Erittäin yleinen ($\geq 1/10$) Erittäin harvinainen ($\leq 1/10\ 000$)	Transaminaasientsyymien nousu (ks. 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet) Hepatiitti
<i>Ihon ja ihonalaiskerrosten häiriöt:</i> Erittäin yleinen ($\geq 1/10$) Harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$) Erittäin harvinainen ($\leq 1/10\ 000$)	Huultulehdus, ihotulehdus, kuiva iho, paikallinen hilseily, kutina, ihottuma, hauras iho (lisääntynyt hankaumien riski) Hiustenlähtö Acne fulminans, vaikeutunut akne (punoittava akne), punoitus (kasvoissa), eksanteema, hiusongelmat, hirsutismi, kynnen dystrofia, kynsivallintulehdus, valoyliherkkyysreaktiot, pyogeeninen granulooma, ihon hyperpigmentaatio, lisääntynyt hikoilu
<i>Tuki- ja liikuntaelimestön, sidekudosten ja luuston häiriöt:</i> Erittäin yleinen ($\geq 1/10$) Erittäin harvinainen ($\leq 1/10\ 000$)	Nivelkipu, lihaskipu, selkäkipu (erityisesti nuorilla potilailla) Niveltulehdus, kalsinoosi (nivelsiteiden ja janteiden kalkkeutumaa), epifyysilevyjen ennenaikainen kiinnittyminen, eksostoosi, (hyperostoosi), alentunut luuntiheys, jännetulehdus
<i>Munuais- ja virtsatiehäiriöt:</i> Erittäin harvinainen ($\leq 1/10\ 000$)	Munuaisherästulehdus
<i>Yleisluonteiset häiriöt:</i> Erittäin harvinainen ($\leq 1/10\ 000$)	Granulaatiokudoksen lisääntynyt muodostuminen, huono olo
<i>Tutkimukset:</i> Erittäin yleinen ($\geq 1/10$) Yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$) Erittäin harvinainen ($\leq 1/10\ 000$)	Kohonneet veren triglyseridiarvot, laskeneet HDL-arvot Kohonneet veren kolesteroliarvot, kohonneet verensokeriarvot, hematuria, proteinuria, Kohonneet veren kreatiinifosfokinaasiarvot

Haittavaikutusten ilmaantuvuus on laskettu yhdistämällä tuloksia niin, että yhteensä on saatu 824 potilaan haittavaikutusprofiilit kliinisistä tutkimuksista ja markkinoilletulon jälkeisistä tutkimuksista.

4.9 Yliannostus

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

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Systemisesti käytettävät aknelääkkeet
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.

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 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 penetroitumisesta punasoluihin.

Metabolia

Oraalisen isotretinoiiniannostelun jälkeen plasmasta on todettu kolmea päämetaboliittia: 4-okso-isotretinoiinia, tretinoiinia (all-trans retinoiinihappoa) ja 4-okso-tretinoiinia. Nämä isotretinoiinin metaboliitit ovat osoittaneet biologista aktiivisuutta useissa *in vitro* -tutkimuksissa. 4-okso-isotretinoiinin havaittiin kliinisessä tutkimuksessa olevan merkittävä osatekijä isotretinoiinin 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 on *in vitro* -metaboliatutkimuksin 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 puhdistumaa.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Akuutti toksisuus

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

Krooninen toksisuus

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

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

Teratogeenisuus

Kuten muidenkin A-vitamiinijohdosten, isotretinoiinin on eläinkokeissa havaittu olevan teratogeeninen ja haitallinen alkionlelle.

Isotretinoiinin teratogeenisuudesta johtuen on tässä valmisteyhteenvedossa mainitut asiat otettava huomioon määrättäessä isotretinoiinia hedelmällisessä iässä olevalle naiselle (ks. 4.3 ”Vasta-aiheet”, 4.4 ”Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet” ja 4.6 ”Raskaus ja imetys”).

Fertiilisyy

Terapeuttisilla annoksilla käytetty isotretinoiini ei vaikuta siittiöiden määrään, liikkuvuuteen tai rakenteeseen. Isotretinoiini ei myöskään aiheuta vaaraa kehittyvälle alkionlelle, kun mies käyttää isotretinoiinia raskauden aikana.

Mutageenisuus

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

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

<5 mg:

Kapselin sisältö

Soijaöljy, puhdistettu

Mehiläisvaha, keltainen

Hydrattu kasvisöljy (soijaöljyperäinen)

Kapselin kuori

Glyseroli

Liivate

Puhdistettu vesi

Punainen rautaoksiditahna (E172)

Keltainen rautaoksiditahna (E172)

Titaanidioksidi (E171)
Lesitiini
Keskkipitkähäketjuisia triglyseridejä

Musta muste

Mustan painomusteen ainesosat

Polyvinyyliaetaattiftalaatti
Musta rautaoksidi (E172)
Makrogoli 400
Propyleeniglykoli
Ammoniumhydroksidi (38 %)>

<10 mg:

Kapselin sisältö

Soijaöljy, puhdistettu
Mehiläisvaha, keltainen
Hydrattu kasvisöljy (soijaöljyperäinen)

Kapselin kuori

Glyseroli
Liivate
Puhdistettu vesi
Punainen rautaoksiditahna (E172)
Lesitiini
Keskkipitkähäketjuisia triglyseridejä

Musta muste

Mustan painomusteen ainesosat

Polyvinyyliaetaattiftalaatti
Musta rautaoksidi (E172)
Makrogoli 400
Propyleeniglykoli
Ammoniumhydroksidi (38 %)>

<20 mg:

Kapselin sisältö

Soijaöljy, puhdistettu
Mehiläisvaha, keltainen
Hydrattu kasvisöljy (soijaöljyperäinen)

Kapselin kuori

Glyseroli
Liivate
Puhdistettu vesi
Punainen rautaoksiditahna (E172)
Keltainen rautaoksiditahna (E172)
Titaanidioksidi (E171)
Lesitiini
Keskkipitkähäketjuisia triglyseridejä

Musta muste

Mustan painomusteen ainesosat

Polyvinyyliaetaattiftalaatti
Musta rautaoksidi (E172)
Makrogoli 400
Propyleeniglykoli
Ammoniumhydroksidi (38 %)>

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

3 vuotta

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25°C. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Pidä pakkaus tiiviisti suljettuna sen suojaamiseksi valoa vastaan.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Lämpömuovattu läpipainopakkaus. Liuskat on tehty himmeästä kolmikerroslaminaatista (PVC/PE/PVdC) ja suljettu alumiinifoliolla.

Pakkauskoot: 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 112, 120, 168 ja 180. Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Käyttö- ja käsittelyohjeet

Ei erityisohjeita.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Schering Health Care Ltd
The Brow
Burgess Hill
West Sussex RH15 9NE
England

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ