

## **LIITE I**

**LISTA LÄÄKKEEN NIMISTÄ, ANNOSMUODOISTA, VAHVUUKSISTA,  
ANTOREITEISTÄ, MYYNTELUVANHALTIJOISTA , PAKKAUKSISTA JA  
PAKKAUSKOISTA JÄSENVALTIOISSA**

| <u>Jäsenvaltio</u> | <u>Myyntiluvanhaltija</u>                                                  | <u>Käytetty nimi</u>                               | <u>Vahvuus</u>         | <u>Annosmuoto</u>                                        | <u>Annostusreitti</u>                     | <u>Pakkaus</u>                                                          | <u>Pakkaus-<br/>koko</u>         |
|--------------------|----------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|------------------------|----------------------------------------------------------|-------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|
| Itävalta           | Roche Austria GmbH,<br>Engelhorngasse 3, 1211<br>Wien                      | ROACCUTANE<br>« Roche »<br>ROACCUTANE<br>« Roche » | 10 mg<br>20 mg         | Pehmeät kapselit<br>Pehmeät kapselit                     | Suun kautta<br>Suun kautta                | Läpipaino-<br>pakkaus<br>Läpipaino-<br>pakkaus                          | 30, 100<br>30, 100               |
| Belgia             | N.V. Roche S.A.<br>Rue Dantestraat 75,<br>B-1070 Brussels<br>Belgia        | Roaccutane<br>Roaccutane                           | 10 mg<br>20 mg         | Pehmeät kapselit<br>Pehmeät kapselit                     | Suun kautta<br>Suun kautta                | Läpipaino-<br>pakkaus<br>Läpipaino-<br>pakkaus                          | 30, 60<br>30, 60                 |
| Tanska             | Hoffmann-La Roche & Co<br>Basel, Sveitsi                                   | Roaccutan<br>Roaccutan                             | 10 mg<br>20 mg         | Pehmeät kapselit<br>Pehmeät kapselit                     | Suun kautta<br>Suun kautta                | Läpipaino-<br>pakkaus<br>Läpipaino-<br>pakkaus                          | 30, 50,<br>100<br>30, 50,<br>100 |
| Suomi              | Roche Oy<br>Sinimäentie 10 A<br>FIN-02630 Espoo/Esbo,<br>Suomi             | Roaccutan<br>Roaccutan                             | 10 mg<br>20 mg         | Pehmeät kapselit<br>Pehmeät kapselit                     | Suun kautta<br>Suun kautta                | Läpipaino-<br>pakkaus<br>Läpipaino-<br>pakkaus                          | 100<br>100                       |
| Ranska             | Roche<br>52, boulevard du Parc<br>92521 Neuilly-sur-Seine<br>Cedex, Ranska | Roaccutane<br>Roaccutane<br>Roaccutane             | 5 mg<br>10 mg<br>20 mg | Pehmeät kapselit<br>Pehmeät kapselit<br>Pehmeät kapselit | Suun kautta<br>Suun kautta<br>Suun kautta | Läpipaino-<br>pakkaus<br>Läpipaino-<br>pakkaus<br>Läpipaino-<br>pakkaus | 30, 60<br>30, 60<br>30, 60       |
| Saksa              | Hoffmann-La Roche AG,<br>Emil-Barell-Straße 1,                             | Roaccutan                                          | 10 mg                  | Pehmeät kapselit                                         | Suun kautta                               | Läpipaino-<br>pakkaus                                                   | 50                               |

|           |                                                                                                                  |            |        |                  |             |                       |        |
|-----------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|--------|------------------|-------------|-----------------------|--------|
| Kreikka   | 79639 Grenzach-Wyhlen                                                                                            | Roaccutan  | 20 mg  | Pehmeät kapselit | Suun kautta | Läpipaino-<br>pakkaus | 50     |
|           | Roche Hellas S.A.,<br>Αλαμάνας 4 & Δελάφών,<br>GR-151 25 Μαρούσι,<br>Αττική, Kreikka                             | ROACCUTAN  | 10 mg  | Pehmeät kapselit | Suun kautta | Läpipaino-<br>pakkaus | 30     |
|           |                                                                                                                  | ROACCUTAN  | 20 mg  | Pehmeät kapselit | Suun kautta | Läpipaino-<br>pakkaus | 30     |
| Irlanti   | Roche Products Limited<br>P.O. Box 8<br>Welwyn Garden City<br>Hertfordshire AL7 3AY,<br>Yhdistynyt kuningaskunta | Roaccutane | 5 mg   | Pehmeät kapselit | Suun kautta | Läpipaino-<br>pakkaus | 56, 60 |
|           |                                                                                                                  |            |        |                  |             | Ruskea<br>lasipullo   | 100    |
|           |                                                                                                                  | Roaccutane | 20 mg  | Pehmeät kapselit | Suun kautta | Läpipaino-<br>pakkaus | 56, 60 |
| Italia    | ROCHE S.p.A.<br>Piazza Durante 11<br>20131 Milano, Italia                                                        | ROACCUTAN  | 2.5 mg | Pehmeät kapselit | Suun kautta | Läpipaino-<br>pakkaus | 30     |
|           |                                                                                                                  | ROACCUTAN  | 10 mg  | Pehmeät kapselit | Suun kautta | Läpipaino-<br>pakkaus | 30     |
|           |                                                                                                                  | ROACCUTAN  | 20 mg  | Pehmeät kapselit | Suun kautta | Läpipaino-<br>pakkaus | 30     |
| Luxemburg | N.V. Roche S.A.<br>Rue Dantestraat 75,<br>B-1070 Bryssel<br>Belgia                                               | Roaccutane | 10 mg  | Pehmeät kapselit | Suun kautta | Läpipaino-<br>pakkaus | 30, 60 |
|           |                                                                                                                  |            |        |                  |             | Läpipaino-<br>pakkaus | 30, 60 |
|           |                                                                                                                  |            |        |                  |             | Läpipaino-<br>pakkaus | 30, 60 |
| Portugali | Roche Farmacêutica<br>Química, Lda.                                                                              | Roaccutan  | 10 mg  | Pehmeät kapselit | Suun kautta | Läpipaino-<br>pakkaus | 20, 50 |

|                             |                                                                                                                          |          |       |                  |             |                                              |               |
|-----------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|-------|------------------|-------------|----------------------------------------------|---------------|
| Espanja                     | Estrada Nacional 249-1,<br>2720-413 Amadora,<br>Portugali                                                                | Roacutan | 20 mg | Pehmeät kapselit | Suun kautta | Läpipaino-<br>pakkaus                        | 20, 50        |
|                             | Roche Farma S.A., c/<br>Josefa Valcárcel, n° 42,<br>28027 Madrid, Espanja                                                | Roacutan | 10 mg | Pehmeät kapselit | Suun kautta | Läpipaino-<br>pakkaus                        | 50            |
|                             |                                                                                                                          | Roacutan | 20 mg | Pehmeät kapselit | Suun kautta | Läpipaino-<br>pakkaus                        | 50            |
| Alankomaat                  |                                                                                                                          | Roacutan | 10 mg | Pehmeät kapselit | Suun kautta | Läpipaino-<br>pakkaus                        | 30            |
|                             | Roche Nederland B.V.,<br>Nijverheidsweg 38, 3641<br>RR Mijdrecht, Alankomaat                                             | Roacutan | 20 mg | Pehmeät kapselit | Suun kautta | Läpipaino-<br>pakkaus                        | 30            |
| Yhdistynyt<br>kuningaskunta |                                                                                                                          | Roacutan | 5 mg  | Pehmeät kapselit | Suun kautta | Läpipaino-<br>pakkaus                        | 56, 60        |
|                             | Roche Products Limited<br>40 Broadwater Road<br>Welwyn Garden City<br>Hertfordshire AL7 3AY,<br>Yhdistynyt kuningaskunta | Roacutan | 20 mg | Pehmeät kapselit | Suun kautta | Ruskea<br>lasipullo<br>Läpipaino-<br>pakkaus | 100<br>56, 60 |
|                             |                                                                                                                          | Roacutan |       |                  |             | Ruskea<br>lasipullo                          | 100           |

| <u>Jäsenvaltio</u> | <u>Myyntiluvanhaltija</u>                           | <u>Käytetty nimi</u>       | <u>Vahvuus</u>     | <u>Annosmuoto</u>                        | <u>Annostusreitti</u>          | <u>Pakkaus</u>                                 | <u>Pakkaus-<br/>koko</u> |
|--------------------|-----------------------------------------------------|----------------------------|--------------------|------------------------------------------|--------------------------------|------------------------------------------------|--------------------------|
| Islanti            | F. Hoffmann La-Roche Ltd.<br>Postfach CH-4002 Basel | Roaccutan<br><br>Roaccutan | 10 mg<br><br>20 mg | Pehmeät kapselit<br><br>Pehmeät kapselit | Suun kautta<br><br>Suun kautta | Läpipaino-<br>pakkaus<br>Läpipaino-<br>pakkaus | 50<br><br>50             |

## **LIITE II**

### **EMEA:N ESITTÄMÄT TIETEELLISET JOHTOPÄÄTÖKSET JA VALMISTEYHTEENVEDON MUUTTAMISEN PERUSTEET**

## TIETEELLISET JOHTOPÄÄTÖKSET

### YHTEENVETO ROACCUTANEN JA LIITÄNNÄISNIMIEN TIETEELLISESTÄ ARVIOINNISTA (ks. liite I)

Isotretinoiini (13-cis-retinoiinihappo), Roaccutanen vaikuttava aine, on retinoidiyhdiste ja A-vitamiinin johdannainen. Roaccutane-kapselit ovat suun kautta annettavaa isotretinoiinia, jota käytetään aknen systeemiseen hoitoon. Kaikkien retinoidien tavoin isotretinoiini on teratogeeni ja vasta-aiheinen raskauden aikana parantumattomien vaurioiden ehkäisemiseksi.

Roaccutane hyväksyttiin EU:n jäsenvaltioissa (paitsi Ruotsissa ja [Norjassa], joissa tuotetta saa myydä erikoisluvalla) vuonna 1983. 30 artiklan Roaccutanea koskeva viittaus perustuu siihen tosiseikkaan, että Roaccutanen valmisteyhteenvedoissa esiintyy eroavuuksia eri jäsenvaltioissa erilaisten kansallisten päätösten takia.

Tärkeimmät harmonisoitavat kohdat olivat Käyttöaiheet, Annostus ja antotapa, Vasta-aiheet, Varoitukset ja käyttöä koskevat varotoimet ja Haittavaikutukset.

Kongenitaalisten vaurioiden suuren riskin takia myyntiluvan haltija ehdotti harmonisoitua riskienhallintaohjelmaa sen varmistamiseksi, että hedelmälliset naiset eivät ole raskaana, kun he aloittavat Roaccutane-hoidon, eivätkä tule raskaaksi Roaccutane-hoidon aikana tai vähintään kuukauden kuluttua sen päättymisestä.

- Laatuun koskevat kysymykset

Merkittäviä laatuun liittyviä kysymyksiä ei todettu. Valmisteyhteenvedon farmaseuttiset tiedot harmonisoitiin lukuun ottamatta kohtia, jotka on lisättävä jäsenvaltioissa kansallisesti harmonisoidun valmisteyhteenvedon toteuttamisen yhteydessä.

Myyntiluvan haltijaa pyydettiin kommentoimaan eri vahvuuksia ja saatavilla olevia pakkauskokoja riskienhallintaohjelman kannalta. Vahvuuksia ja EU:ssa saatavilla olevia pakkauskokoja koskeva tuleva päätös riippuu suoraan lopullisesti sovitusta riskienhallintaohjelmasta. Tämä voi tapahtua toisessa vaiheessa tämänhetkisen harmonisointivaiheen jälkeen.

- Tehokkuutta koskevat kysymykset

Tuotteen tehokkuus on vahvistettu, mutta hoidettava populaatio kyseenalaistettiin. CPMP pani merkille, että käyttö ensisijaisena vakavan aknen hoitomuotona ei perustu muodollisiin klinisiin tutkimuksiin vaan julkaistuun kliiniseen mielipiteeseen. Koska CPMP katsoi, että käyttöaiheiden yhteydessä olisi ilmaistava isotretinoiinin riski-hyötysuhde hoidettavassa populaatiossa isotretinoiiniin liittyvä teratogeeninen riski ja muut vakavat haittavaikutukset huomioiden, se ehdotti käyttöaiheita koskevaksi tekstiksi seuraavaa:

*”Vaikea akne (esimerkiksi nodulokystinen akne, acne conglobata tai akne, johon liittyy pysyvien arpien vaara) silloin, kun standardihoito systeemisillä bakteerilääkkeillä ja paikallinen hoito ei tehoa.”*

Aikuisilla isotretinoiinihoito on aloitettava 0,5 mg:n/kg päiväannoksella. Isotretinoiinin hoitovaste ja jotkut haittavaikutukset riippuvat annoksesta ja vaihtelevat eri potilailla. Siksi annostus on sovitettava yksilöllisesti hoidon aikana. Useimmilla potilailla annos on 0,5–1,0 mg/kg päivässä. Pitkän aikavälin paraneminen ja sairauden uusiminen liittyvät läheisemmin kokonaisannokseen kuin hoidon kestoon tai päiväannokseen. On osoitettu, ettei lisähyötyä ole odotettavissa, jos kokonaisannos on 120–150 mg/kg. Hoidon kesto riippuu yksilöllisestä päiväannoksesta. 16–24 viikon hoitajakso riittää yleensä paranemisen saavuttamiseksi.

- Turvallisuutta koskevat kysymykset

Tärkein turvallisuutta koskeva kysymys oli määritellä myyntiluvan haltijan harmonisoitua raskaudenkehäisyohjelmaa koskevan ehdotuksen perusteella valmisteyhteenvedon suositukset sen

varmistamiseksi, etteivät hedelmälliset naiset ole raskaana aloittaessaan isotretinoiinihoidon eivätkä tule raskaaksi isotretinoiinihoidon aikana tai alle kuukauden kuluttua sen päättymisestä.

Tässä suhteessa CPMP esitti seuraavaa:

- Isotretinoiinia (suun kautta annettavaa) tulee määrätä hedelmällisille naisille ainoastaan myyntiluvan haltijan raskaudenehkäisyohjelmaan kuuluvia tarkkoja raskaudenehkäisytoimenpiteitä käytettäessä. Tämä koskee myös sellaisia naisia, jotka eivät ole parhaillaan seksuaalisesti aktiivisia, paitsi jos määrääjän mielestä pakottavat syyt osoittavat, ettei raskauden vaaraa ole.
- Isotretinoiini on vasta-aiheinen hedelmällisillä naisilla, paitsi jos kaikki seuraavat edellytykset täyttyvät:
  - Naisella on vaikea akne (esimerkiksi nodulokystinen akne, acne conglobata tai akne, johon liittyy pysyvien arpien vaara), johon standardihoito systeemisillä bakteerilääkkeillä ja paikallinen hoito ei tehoa.
  - Hän ymmärtää teratogeenisen riskin.
  - Hän ymmärtää tarkan, kuukausittaisen seurannan tarpeen.
  - Hän ymmärtää ja hyväksyy tarvitsevansa luotettavaa raskaudenehkäisyä keskeytyksettä 1 kuukauden ajan ennen hoidon aloittamista, koko hoidon ajan ja 1 kuukauden ajan hoidon päättymisen jälkeen. On käytettävä vähintään yhtä ja mielellään kahta toisiaan täydentävää ehkäisy menetelmää estemenetelmä mukaan luettuna.
  - Vaikka naisella olisi amenorrea, hänen on noudatettava kaikkia ehkäisyyn liittyviä ohjeita.
  - Hänen on pystyttävä noudattamaan luotettavaa ehkäisyä.
  - Hänelle on tiedotettu ja hän on selvillä raskauden mahdollisista seurauksista ja nopean yhteydenoton välttämättömyydestä, jos raskauden riski on olemassa.
  - Hän ymmärtää ja hyväksyy sen, että raskaustesti on suoritettava ennen hoitoa, hoidon aikana ja 5 viikon kuluttua hoidon päättymisestä.
  - Hän on ilmoittanut ymmärtävänsä isotretinoiinin käyttöön liittyvät vaarat ja välttämättömät varotoimet.
- Isotretinoiinia saa määrätä vain vaikean aknen hoitoon tarkoitettujen systeemisten retinoidien käyttöön perehtynyt ja isotretinoiinihoidon vaarat ja valvonnan välttämättömyyden ymmärtävä lääkäri tai tällaisen lääkärin valvonnassa oleva henkilö.
- Kaikille potilaille, niin miehille kuin naisillekin, on annettava täydellinen potilastiedote, jossa kerrotaan teratogeenisistä riskeistä ja tarkoista raskaudenehkäisytoimenpiteistä.
- Auttaakseen isotretinoiinin määrääjiä, farmaseutteja ja potilaita välttämään sikiön altistuminen isotretinoiinille myyntiluvan haltija toimittaa koulutusmateriaalia, joka tukee isotretinoiinin teratogeenisuutta koskevia varoituksia, antaa ohjeita ehkäisystä ennen hoidon aloittamista ja antaa tietoa raskaustestin välttämättömyydestä.
- Ehkäisyyn, raskaustestin ja käyntien suhteen on noudatettava valmisteyhteenvedossa kuvattuja suosituksia.
- Hedelmällisille naisille isotretinoiinia tulisi määrätä korkeintaan 30 päiväksi, ja hoidon jatkaminen edellyttää uutta määräystä. Raskaustestin suorittamisen, määräyksenannon ja isotretinoiinin toimittamisen olisi tapahduttava samana päivänä. Isotretinoiini tulisi toimittaa 7 päivän kuluessa määräyksestä.
- Potilaita on kiellettävä antamasta tätä lääkevalmistetta toisille ja neuvottava palauttamaan käytetyt kapselit apteekkiin hoidon päätyttyä.
- Potilaat eivät saa luovuttaa verta hoidon aikana tai alle 1 kuukauden kuluttua isotretinoiinin käytön lopettamisesta raskaana olevan verensiirron vastaanottajan sikiöön kohdistuvan mahdollisen riskin takia.

- Myyntiluvan haltijan on vakuutettava, ettei se jaa tuotteista ilmaisia näytteitä.

Koska CPMP katsoi, että raskaudenehkäisyohjelman yleiset periaatteet on kuvailtava valmisteyhteenvedossa, mutta että sen yksityiskohdat on sovittava paikallisiin säädöksiin, se vaati, että myyntiluvan haltija sopii raskaudenehkäisyohjelman yksityiskohdista toimivaltaisten kansallisten viranomaisten kanssa ja panee tällaisen ohjelman täytäntöön kansallisesti. Tämä vaatimus määritellään tarkemmin liitteessä ”Myyntiluvan ehdot”.

Lisäksi myyntiluvan haltijan on toimitettava vuosittain PSUR-turvallisuusraportit. Myyntiluvan haltijan on toimitettava CPMP:lle, viitejäsenvaltiolle ja osallistuville jäsenvaltioille raskauksia koskeva katsaus, joka sisältää raportin raskaudenehkäisyohjelmasta ja arvioinnin raskaudenaikaisista altistuksista ja tuloksista, 6 kuukauden välein ensimmäisten kahden vuoden ajan Euroopan komission päätöksen hyväksymisestä ja tämän jälkeen vuoden välein. Raportin on sisällettävä tietoja toteutetuista toimenpiteistä, joiden tarkoituksena on varmistaa ja arvioida raskaudenehkäisyohjelman tehokkuus.

CPMP vaati lisäksi seuraavaa:

- Yritys toimittaa CPMP:lle kahden kuukauden kuluessa CPMP:n lausunnosta seurantatoimenpiteenä katsauksen, joka sisältää ehdotuksia varoituksia ja haittavaikutuksia koskevien kohtien päivittämisestä psykiatrisia häiriöitä koskevilla tiedoilla.
- PSUR-turvallisuusraporttia arvioidessaan viitejäsenvaltion on tarkasteltava seuraavia haittavaikutuksia: näköhäiriöt, punoitus, mustelmat, kuukautishäiriöt, palpitaatio ja takykardia sekä mahdolliset oireet yhteisvaikutuksesta karbamatsepiinin kanssa.

Valmisteyhteenvedon kohdat 4 ja 5 harmonisoitiin kokonaisuudessaan käsittelyssä.

### **Hyöty/riskinäkökohdat**

Myyntiluvan haltijan toimittaman dokumentaation, joka sisälsi ehdotuksen raskaudenehkäisyohjelman täytäntöönpanosta, ja komiteassa käydyn tieteellisen keskustelun perusteella CPMP katsoi, että Roaccutanen (ja liitännäisnimien) hyöty-riskisuhde on suotuisa sovituisissa käyttöaiheissa.

## **VALMISTEYHTEENVEDON MUUTTAMISEN PERUSTEET**

Sen johdosta, että

- pyyntö koski valmisteyhteenvedon harmonisointia
- myyntiluvan haltijoiden ehdottamat valmisteyhteenvedot on arvioitu toimitetun dokumentaation, joka sisälsi ehdotuksen raskaudenehkäisyohjelmaksi, ja komitean tieteellisen keskustelun pohjalta

CPMP suositteli Roaccutanen ja liitenimien (ks. liite I), joiden valmisteyhteenvedot ovat liitteessä III, myyntilupien muuttamista.

### **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

<Roaccutan ja vastaavat kauppanimet> <2.5 mg><5 mg><10 mg><20 mg> pehmeät kapselit

(Katso liite I – täytetään kansallisesti)

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Jokainen pehmeä kapseli sisältää <2.5 mg><5 mg><10 mg><20 mg> isotretinoiinia

(Katso liite I – täytetään kansallisesti)

Apuaineet, ks. 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Kapselit, pehmeät.

## 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. Lääkärin pitää ymmärtää isotretinoinihoidon riskit ja tuntea hoidon seurantavaatimukset.

Kapselit otetaan ruokailun yhteydessä kerran tai kaksi kertaa vuorokaudessa.

*Aikuiset, mukaan lukien nuoret ja vanhukset:*

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 vuorokausiannos on 0,5-1,0 mg/kg.

Taudin oireiden pitkäaikaisen lievenemisen ja taudin uusiutumisen on todettu olevan riippuvaisia pikemmin kokonaisannoksesta kuin pelkästään hoidon kestosta tai päivittäisestä annoksesta. On osoitettu, ettei 120-150 mg/kg kumulatiivisen annoksen ylittävistä annoksista ole todellista lisähyötyä. Hoidon kesto määräytyy päivittaisen 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 Raskauden ehkäisyohjelmassa 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**

#### ***Raskauden ehkäisyohjelma***

Tämä lääkevalmiste on TERATOGEENINEN.

Isotretinoiini on vasta-aiheinen hedelmällisessä iässä olevilla naisilla, elleivät kaikki seuraavat Raskauden ehkäisyohjelman 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 isotretinoiinihoitoon 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 isotretinoiinia 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 isotretinoiinilääkityksen aloittamista.

#### Seurantakäynnit

Seurantakäynnit on järjestettävä 28 päivän välein. Säännöllisten, terveydenhuoltohenkilöstön valvomien raskaustestien tarve arvioidaan paikallisen käytännön mukaisesti potilaan seksuaalielämän ja hänen kuukautiskierronsa (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 isotretinoiinilääkityksellä 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 isotretinoinihoidon 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 isotretinoinin 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 isotretinoinia 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. Isotretinoinihoidon 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 isotretinoinihoidon aikana ja 5-6 kuukauden aikana hoidon lopettamisen jälkeen, sillä toimenpide voi tällöin aiheuttaa hypertrofista arpeutumista epätyypillisillä alueilla ja harvemmin tulehduksen jälkeistä hyper- tai hypopigmentaatiota hoitoalueella. Karvojen poistoa vahalla isotretinoinihoidon aikana tai kuuden kuukauden sisällä hoidon päättymisestä pitää välttää koska se voi aiheuttaa orvaskeden kuoriintumista.

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

Potilaita on neuvottava käyttämään kosteuttavaa voidetta tai emulsiovoidetta sekä huulivoidetta hoidon alusta alkaen, koska isotretinoini 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 silmälaseja.

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

#### ***Tuki- ja liikuntaelimistön, sidekudosten ja luuston häiriöt***

Lihaskipuja, nivelkipuja ja kohonneita seerumin kreatiinihoidon aikana on todettu isotretinoiinihoidon aikana olleilla potilailla, erityisesti niillä, jotka harrastavat voimakasta 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 tetrasykliinien 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, isotretinoiinihoito on keskeytettävä välittömästi.

#### ***Maksa- ja sappihäiriöt***

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

#### ***Munuaisten vajaatoiminta***

Munuaisten vajaatoiminta ja munuaissairaus eivät vaikuta isotretinoiinin farmakokinetiikkaan. Isotretinoiinia voidaan antaa munuaisten 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. Vaiketta (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 isotretinoinihoidon 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 isotretinoinihoitoon 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 isotretinoinihoidolle (ks. 4.3 Vasta-aiheet). Mikäli raskaus alkaa varoimista huolimatta isotretinoinihoidon aikana tai kuukauden sisällä hoidon lopettamisesta, hyvin vaikeiden ja vakavien sikiön epämuodostumien vaara on suuri.**

Isotretinoiinaltistukseen 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 lääkäriin 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**

Isotretinoinihoidon 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 isotretinoinihoidon 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, trombosytoosi                                                                                                                                                                                                                        |
| 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 ( $\leq 1/10\ 000$ )           | Hyvänlaatuinen 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 ( $\geq 1/10$ )                    | Transaminaasientsyymien nousu (ks. 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet)                                                                                                                                                                                       |
| Erittäin harvinainen ( $\leq 1/10\ 000$ )           | Hepatiitti                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <i>Ihon ja ihonalaiskerrosten häiriöt:</i>          |                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Erittäin yleinen ( $\geq 1/10$ )                    | Huulitulehdus, ihotulehdus, kuiva iho, paikallinen hilseily, kutina, ihottuma, hauras iho (lisääntynyt hankaumien riski)                                                                                                                                                   |
| Harvinainen ( $\geq 1/10\ 000$ , $< 1/1000$ )       | Hiustenlähtö                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Erittäin harvinainen ( $\leq 1/10\ 000$ )           | 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,<br/>Sidekudosten ja luuston häiriöt:</i> |                                                                                                                                                                                    |
| Erittäin yleinen ( $\geq 1/10$ )                                        | Nivelkipu, lihaskipu, selkäkipu (erityisesti nuorilla potilailla)                                                                                                                  |
| Erittäin harvinainen ( $\leq 1/10\ 000$ )                               | Niveltulehdus, kalsinoosi (nivelsiteiden ja jänneiden kalkkeutumat), epifyysilevyjen ennenaikainen kiinnittyminen, eksostoosi, (hyperostoosi), alentunut luuntiheys, jännetulehdus |
| <i>Munuais- ja virtsatiehäiriöt:</i>                                    |                                                                                                                                                                                    |
| Erittäin harvinainen ( $\leq 1/10\ 000$ )                               | Munuaiskerästulehdus                                                                                                                                                               |
| <i>Yleisluonteiset häiriöt:</i>                                         |                                                                                                                                                                                    |
| Erittäin harvinainen ( $\leq 1/10\ 000$ )                               | Granulaatiokudoksen lisääntynyt muodostuminen, huono olo                                                                                                                           |
| <i>Tutkimukset:</i>                                                     |                                                                                                                                                                                    |
| Erittäin yleinen ( $\geq 1/10$ )                                        | Kohonneet veren triglyseridiarvot, laskeneet HDL-arvot                                                                                                                             |
| Yleinen ( $\geq 1/100$ , $< 1/10$ )                                     | Kohonneet veren kolesteroliarvot, kohonneet verensokeriarvot, hematuria, proteinuria,                                                                                              |
| Erittäin harvinainen ( $\leq 1/10\ 000$ )                               | 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 akneläkkeet  
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 määritelty, 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 plasmapuhdistumaa.

## **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

### **Akuutti toksisuus**

Isotretinoiinin akuutti oraalinen 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 jyrksijöillä 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 isotretinoinihoito lopetettiin. Jopa koe-eläimet, joiden yleiskunto oli huomattavasti heikentynyt, toipuivat suurelta osin isotretinoinin haittavaikutuksista 1-2 viikon aikana annostelun lopettamisen jälkeen.

### **Teratogeenisuus**

Kuten muidenkin A-vitamiinijohdosten, isotretinoininikin on eläinkokeissa havaittu olevan teratogeeninen ja haitallinen alkionle.

Isotretinoinin teratogeenisuudesta johtuen on tässä valmisteyhteenvedossa mainitut asiat otettava huomioon määrättäessä isotretinoinia 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 isotretinoini ei vaikuta siittiöiden määrään, liikkuvuuteen eikä rakenteeseen. Isotretinoini ei myöskään aiheuta vaaraa kehittyvälle alkionle raskauden aikana miehen puolelta tämän käyttäessä isotretinoinia.

### **Mutageenisuus**

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

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

(Katso liite I – täytetään kansallisesti)

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kestoaika**

<3 years><26 months>

(Täytetään kansallisesti)

### **6.4 Säilytys**

Säilytä alle 25 °C:ssa.

<Säilytä kapselit läpipainopakkauksessa ja pidä läpipainopakkaukset ulkopakkauksessa lääkeaineen suojaamiseksi valolta ja kosteudelta.>

(Katso liite I – täytetään kansallisesti)

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)**

(Katso liite I – täytetään kansallisesti)

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

### **6.6 Käyttö- ja käsittelyohjeet**

Ei erityisohjeita.

**7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

(Katso liite I – täytetään kansallisesti)

**8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

**9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**