

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Roaccutan 10 mg pehmeät kapselit
Roaccutan 20 mg pehmeät kapselit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Jokainen pehmeä kapseli sisältää 10 mg tai 20 mg isotretinoiinia

Apuaineet, ks. 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kapselit, pehmeät.

10 mg:n kapseli on soikea, läpinäkymätön, vaaleanpunavioletti ja mustalla merkintä ROA10.

20 mg:n kapseli on soikea, läpinäkymätön, valkoinen/vaaleanpunavioletti ja mustalla merkintä ROA 20.

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 isotretinoinihoidon riskit ja tuntea hoidon seuranta-vaatimukset.

Kapselit otetaan ruokailun yhteydessä kerran tai kaksi kertaa vuorokaudessa.

Aikuiset, mukaan lukien nuoret ja vanhuks:

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 päivittäisen annoksen mukaan. 16 -24 viikon hoito on normaalisti riittävä oireiden lievittämiseksi.

Suurimmalle osalle potilaista yksi hoitokerta riittää aknen parantamiseen. Jos akne selvästi uusiutuu, voidaan harkita hoidon uusimista samalla päivittäisellä annoksella ja 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).

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).

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

Isotretinoiini on myös vasta-aiheinen potilailla, jotka ovat yliherkkiä sille tai jollekin valmisteen apuaineelle. Roaccutan sisältää maapähkinäöljyä, soijaöljyä, hydrattua ja osittain hydrattua soijaöljyä. Siten Roaccutan on vasta-aiheinen potilailla, jotka ovat allergisia maapähkinöille ja soijalle.

Isotretinoiini on lisäksi vasta-aiheinen potilailla, joilla on

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

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Raskaudenehkäisyohjelma

Tämä lääkevalmiste on TERATOGEENINEN.

Isotretinoiini on vasta-aiheinen hedelmällisessä iässä olevilla naisilla, elleivät kaikki seuraavat Raskaudenehkäisyohjelman ehdot täyty:

- Hänellä on vaikea, aikaisempaan asianmukaiseen systeemiseen antibioottihoitoon ja paikalliseen hoitoon reagoimaton akne, kuten nodulaarinen akne, acne conglobata tai akne, johon liittyy pysyvän arpeutumisen vaara (ks. 4.1).
- Hän ymmärtää teratogeenisuusrisikin 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 terveydenhoitohenkilöstön valvonnassa paikallisen käytännön mukaisesti seuraavaa ohjeistusta noudattaen.

Ennen hoidon aloittamista:

On suositeltavaa, että ensimmäinen terveydenhoitohenkilöstön 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.

Terveydenhoitohenkilöstön 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, terveydenhoitohenkilöstön 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

Isotretinoiinilääkityksellä olevan potilaan siemennesteen isotretinoiinipitoisuus ei ole olemassa olevan tiedon mukaan ole tasolla, joka aiheuttaisi teratogeenisiä vaikutuksia 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 ehkäisymenetelmistä.

Psykiatriset häiriöt

Masennusta, masennuksen pahentumista, ahdistuneisuutta, taipumusta aggressiivisuuteen, mielialan muutoksia, psykoottisia oireita ja hyvin harvoin itsetuhoisia ajatuksia, itsemurhayrityksiä ja itsemurhia on raportoitu isotretinoiinia saaneilla potilailla (ks. 4.8). 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.

Isotretinoiinin 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 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 silmälaseja.

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

Tuki- ja liikuntaelimistön, sidekudosten ja luuston häiriöt

Lihaskipuja, nivelkipuja ja kohonneita seerumin kreatiini-fosfokinaasiarvoja on todettu isotretinoiinilääkityksellä olleilla potilailla, erityisesti niillä, jotka harrastavat pontevaa liikuntaa (ks. 4.8).

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 ja 4.5). Hyvänlaatuisen kallonsisäisen paineen nousun oireisiin sisältyvät päänsärky, pahoinvointi ja oksentelu, näkökyvyn häiriöt ja näköhermon nystyn turvotus. Kun hyvänlaatuinen kallonsisäisen paineen nousu havaitaan, isotretinoiinilääkitys on keskeytettävä välittömästi.

Maksa- ja sappihäiriöt

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

Munuaisten vajaatoiminta

Munuaisten vajaatoiminta ja munuaissairaus eivät vaikuta 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).

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). 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 läikkiä) raajoissa ja vaskuliittia muuallakin kuin ihossa, on raportoitu. Vakavat allergiset reaktiot edellyttävät hoidon keskeyttämistä ja huolellista potilaan tilan seuraamista.

Fruktoosi-intoleranssi

Roaccutan sisältää sorbitolia. Potilaiden, joilla on harvinainen, perinnöllinen fruktoosi-intoleranssi, ei pidä käyttää lääkettä.

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 isotretinoini- ja A-vitamiinihoitoa tulee välttää A-vitamiinimyrkytysriskin takia.

Isotretinoinin ja tetrasykliinien samanaikaisen hoidon aikana on raportoitu hyvänlaatuisia kallonsisäisen paineen nousuja (pseudotumor cerebri). Tetrasykliinien yhdistämistä isotretinoinihoitoon on siksi vältettävä (ks. 4.3 ja 4.4).

4.6 Raskaus ja imetys

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

Isotretinoinialtistukseen 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 isotretinoinia, hoito on lopetettava. Potilas on ohjattava teratogeenisuuteen perehtyneelle lääkärille tilanteen arvioimiseksi.

Imetys:

Isotretinoini on erittäin rasvaliukoinen molekyyli, joten sen kulkeutuminen äidinmaitoon on hyvin todennäköistä. Mahdollisten äitiin tai sikiöön kohdistuvien haittavaikutusten takia isotretinoinin 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 ja 4.8). 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 riippuvia. Useimmat haittavaikutukset poistuvat hoidon lopettamisen jälkeen. Osa haittavaikutuksista saattaa 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 immunestijärjestelmän häiriöt:</i>	
Erittäin yleinen ($\geq 1/10$)	Anemia, kohonnut La, trombosytopenia, 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, masennuksen pahentuminen, taipumus aggressiivisuuteen, ahdistuneisuus, mielialan muutokset
Erittäin harvinainen ($\leq 1/10\ 000$)	Epänormaali käyttäytyminen, psykoottiset oireet, itsetuhoiset ajatukset, 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 (merkkinä 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)
<i>Maksa- ja sappihäiriöt:</i>	
Erittäin yleinen ($\geq 1/10$)	Transaminaasientsyymien nousu (ks. 4.4)
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, hiuongelmat, hirsutismi, kynnen dystrofia, kynsivallintulehdus, valoyliherkkyysreaktiot, pyogeeninen granulooma, ihon hyperpigmentaatio, lisääntynyt hikoilu
<i>Tuki- ja liikuntaelimestön, sidekudosten ja luuston häiriöt:</i>	
Erittäin yleinen ($\geq 1/10$)	Nivelkipu, lihaskipu, selkäkipu (erityisesti nuorilla potilailla)
Erittäin harvinainen ($\leq 1/10\ 000$)	Niveltulehdus, kalsinoosi (nivelsiteiden ja jänteiden kalkkeutumiset), epifyysilevyjen enneaikainen 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 kolme 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 määrävää 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 kalkkiutumisen. 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 alkionle.

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

Fertiilisyy

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

Mutageenisuus

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

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kapselin sisältö:

Keltavaha;

Puhdistettu soijaöljy;

Hydrattu soijaöljy,

Osittain hydrattu soijaöljy.

Kapselikuori:

Liivate;

Glyseroli;

Karion 83, sisältää sorbitolia, mannitolia ja hydrattua ja hydrolysoitua tärkkelystä;

Titaanidioksidi (E171);

Kantaksantiini pigmentti (E161), sisältää liivatetta, maapähkinäöljyä, kantaksantiinia, askorbylipalmitaattia, alfa-tokoferolia ja piidioksidia.

Painomuste:

Sellakka (E904);

Musta rautaoksidi (E172)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta

6.4 Säilytys

Kolminkertainen PVC/PE/PVDC-alumiiniläpipainopakkaus:

Säilytä alle 25 °C:ssa.

Säilytä alkuperäispakkauksessa ja pidä läpipainopakkaukset ulkopakkauksessa suojataksesi niitä kosteudelta ja valolta.

Alumiiniläpipainopakkaus:

Säilytä alle 30 °C:ssa.

Säilytä alkuperäispakkauksessa valolta ja kosteudelta suojassa.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

PVC/PE/PVDC-alumiiniläpipainopakkaus

Alumiiniläpipainopakkaus

20, 30, 50, 100 kaps.*

**Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.*

6.6 Käyttö- ja käsittelyohjeet

Palauta käyttämättä jääneet Roaccutan-kapselit apteekkiin hävitettäväksi.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Roche Oy, Sinimäentie 10 B, PL12, 02631 Espoo

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

10 mg: 9220

20 mg: 9221

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

5.2.1986/31.12.2004

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

10.11.2005