

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Roaccutane 10 mg, pehmekapslid

Roaccutane 20 mg, pehmekapslid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks pehmekapsel sisaldab 10 mg või 20 mg isotretinoiini.

INN. *Isotretinoinum*

Abiained: Sisaldab sojaoa õli (rafineeritud, hüdrogeenitud ja osaliselt hüdrogeenitud) ja sorbitooli (E420).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Pehmekapslid.

Roaccutane 10 mg: ovaalsed, läbipaistmatud, pruunikas-punased kapslid, millele on musta tindiga trükitud ROA 10.

Roaccutane 20 mg: ovaalsed, läbipaistmatud, pruunikas-punased ja valged kapslid, millele on musta tindiga trükitud ROA 20.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Akne rasked vormid (nt nodulaarne või konglobaatakne või püsiarmide riskiga akne), mis ei allu standardsele ravile süsteemsete antibakteriaalsete ja paiksete ravimitega.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Isotretinoiini tohivad välja kirjutada või ravi peab toimuma ainult selliste arstide järelevalve all, kellel on süsteemsete retinoidide kasutamise kogemus raskekujulise akne raviks ning kes saavad täielikult aru isotretinoiin-raviga seotud riskidest ja jälgimise nõuetest.

Kapsleid tuleb võtta koos toiduga üks või kaks korda ööpäevas.

Täiskasvanud, sh noorukid ja eakad

Ravi isotretinoiiniga alustatakse annusega 0,5 mg/kg ööpäevas. Isotretinoiin-ravi tulemus ja mõnede kõrvaltoimete teke sõltub annusest ning varieerub patsienditi. Seetõttu tuleb annus määrata ravi käigus individuaalselt. Enamikule patsientidele jääb sobiv annus vahemikku 0,5...1,0 mg/kg ööpäevas.

Pikaajaline haigusevaba periood ja haiguse kordumise tõenäosuse vähenemine on tihedamalt seotud manustatud ravimi koguanusega kui ravi kestuse või ööpäevase annusega. On näidatud, et ravikuuri koguanusest 120...150 mg/kg suuremate annuste kasutamisel mingit lisaedu ei saavutata. Ravi kestus sõltub patsiendi individuaalsest ööpäevasest annusest. Tavaliselt piisab remissiooni saavutamiseks 16...24 nädalat kestnud ravist.

Enamikul patsientidest saavutatakse täielik aknest puhastumine ühekordse ravikuuriga. Haiguse taaspuhkemisel tuleks korrata ravikuuri isotretinoiini sama ööpäevase ja koguannusega. Kuna akne paranemine jätkub kuni kaheksa nädalat pärast ravi lõpetamist, ei tohiks ravi enne selle perioodi lõppu korrata.

Raske neerupuudulikkus

Raske neerupuudulikkusega patsientide ravi tuleb alustada väiksema annusega (nt 10 mg ööpäevas). Seejärel suurendatakse annust kuni 1 mg/kg ööpäevas või kuni maksimaalse talutava annuseni (vt lõik 4.4).

Lapsed

Roaccutane ei ole näidustatud prepubertaalse akne raviks ja alla 12-aastastele lastele efektiivsus- ja ohutusandmete puudumise tõttu

Talumatuslega patsiendid

Patsientidel, kellel on soovitatud annuse suhtes tõsine talumatus, võib ravi jätkata väiksema annusega, mille tulemusena pikeneb ravi kestus ja on suurem haiguse taaspuhkemise risk. Et saavutada nendel patsientidel maksimaalset võimalikku toimet, tuleb ravi jätkata suurima talutava annusega.

4.3 Vastunäidustused

Isotretinoiin on rasedatele ja imetavatele naistele vastunäidustatud (vt lõik 4.6).

Isotretinoiin on fertiilses eas naistele vastunäidustatud, v.a juhul, kui on täidetud kõik kontratseptsiooni programmi tingimused (vt lõik 4.4).

Isotretinoiin on vastunäidustatud ka patsientidel, kellel esineb ülitundlikkus isotretinoiini või ravimi ükskõik millise abiaine suhtes. Roaccutane 10 mg ja 20 mg sisaldab sojaõli, osaliselt hüdrogeenitud sojaõli ja hüdrogeenitud sojaõli. Seetõttu on Roaccutane 10 mg ja 20 mg vastunäidustatud patsientidel, kes on allergilised maapähklite või soja suhtes.

Isotretinoiin on vastunäidustatud ka patsientidel, kellel on:

- maksapuudulikkus
- ülemääraselt suurenenud vere lipiidide sisaldus
- A-hüpervitamiinosis
- samaaegne ravi tetratsükliinidega (vt lõik 4.5)

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Kontratseptsiooni programm

See ravimpreparaat on TERATOGEENNE

Isotretinoiin on fertiilses eas naistele vastunäidustatud, v.a juhul, kui on täidetud kõik kontratseptsiooni programmi tingimused:

- Naisel on raskekujuline akne (nt nodulaarne või konglobaatakne akne või püsiarmide riskiga akne), mis ei allu standardsele ravile süsteemsete antibakteriaalsete ja paiksete ravimitega (vt lõik 4.1).
- Naine mõistab teratogeensuse riski.
- Naine saab aru vajadusest väga täpselt käia igakuiselt kontrollis.

- Naine saab aru ja aktsepteerib vajadust efektiivse katkematu kontratseptsiooni järele 1 kuu jooksul enne ravi algust, kogu ravikuuri vältel ja 1 kuu jooksul pärast ravi lõppu. Kasutada tuleb vähemalt ühte ja soovitatavalt kahte rasestumisvastast meetodit, sh barjäärimeetodit.
- Isegi kui naisel on amenorröa, peab ta järgima kõiki efektiivse kontratseptsiooni juhiseid.
- Naine peab olema võimeline kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid meetodeid.
- Naine on informeeritud ja saab aru raseduse võimalikest tagajärgedest ning vajadusest kiiresti konsulteerida arstiga, kui on risk raseduse tekkeks.
- Naine saab aru ja on nõus tegema rasedustesti enne ravi algust, ravi ajal ja 5 nädalat pärast ravi lõppu.
- Naine on kinnitanud, et ta on isotretinoiini kasutamisega kaasnevat riskist ja ettevaatusabinõude rakendamise vajadusest aru saanud.

Nende tingimustega peavad arvestama ka naised, kes ei ole momendil seksuaalselt aktiivsed, väljaarvatud juhul, kui ravimit määrav arst arvab, et eksisteerivad kindlad põhjused viitamaks, et puudub igasugune risk rasestuda.

Ravimit väljakirjutav arst peab olema veendunud, et:

- Patsient täidab ülaltoodud rasestumisest hoidumise tingimusi, sh kinnitus, et naine on nendest adekvaatsel tasemel aru saanud.
- Patsient on kinnitanud eelpooltoodud tingimusi.
- Patsient on kasutanud vähemalt ühte ja eelistatavalt kahte efektiivset rasestumisvastast meetodit, sh barjäärimeetodit, vähemalt 1 kuu jooksul enne ravi algust ning jätkab efektiivse kontratseptsiooni kasutamist kogu ravikuuri vältel ja vähemalt 1 kuu jooksul pärast ravi lõppu.
- Rasedustestid peavad olema negatiivsed enne ravikuuri algust, selle ajal ja 5 nädalat pärast ravikuuri lõppu. Rasedustestide kuupäevad ja tulemused peavad olema dokumenteeritud.

Kontratseptsioon

Naispatsientidele peab olema antud igakülgset informatsiooni raseduse ärahoidmise kohta ja nad peavad saama kontratseptsioonialast nõu, kui nad ei kasuta efektiivset kontratseptsiooni.

Vähim nõue potentsiaalse rasestumisriskiga naispatsientidele on, et nad peavad kasutama vähemalt ühte efektiivset rasestumisvastast meetodit. Eelistatult peaks patsient kasutama kahte efektiivset rasestumisvastast meetodit, sh barjäärimeetodit. Kontratseptsioon peab jätkuma vähemalt 1 kuu pärast ravi lõppu isotretinoiiniga, isegi kui patsiendil on amenorröa.

Rasedustestid

Arvestades kohalikku praktikat, on menstruaaltsükli 3 esimese päeva jooksul meditsiinilise jälgimise tingimustes soovitatav kasutada rasedusteste minimaalse tundlikkusega 25 mIU/ml järgmiselt:

Enne ravikuuri algust

Võimaliku raseduse välistamiseks enne kontratseptsiooni alustamist on soovitatav teha esmane, meditsiinilise jälgimise tingimustes läbiviidav rasedustest ning selle kuupäev ja tulemus dokumenteerida. Regulaarse menstruaaltsükli patsientidel peab selle rasedustesti tegemise aeg peegeldama tema seksuaalset aktiivsust ja olema läbiviidud ligikaudu 3 nädalat pärast patsiendi viimast kaitsmata seksuaalvahekorda. Ravimit määrav arst peab teavitama patsienti rasestumisvastastest võimalustest.

Meditsiinilise jälgimise tingimustes läbiviidav rasedustest tuleb teha ka selle visiidi ajal, mil isotretinoiini välja kirjutatakse või 3 päeva jooksul enne arsti külastamist ning seda tuleb edasi lükata, kuni patsient on kasutanud efektiivset kontratseptsiooni vähemalt 1 kuu jooksul. See test peab kinnitama, et patsient ei ole isotretinoiini ravikuuri alustades rase.

Korduv-visiidid

Korduv-visiitidel tuleb käia iga 28 päeva järel. Meditsiinilise jälgimise tingimustes läbiviidava igakuise rasedustesti tegemise vajadus sõltub kohalikust praktikast, võttes arvesse patsiendi seksuaalset aktiivsust ja viimase aja menstruaaltsükli iseloomu (ebanormaalsed menstruaatsioonid, vahelejäädud tsüklid või amenorröa). Vajadusel võib korduvaid rasedusteste teha visiidi päeval või 3 päeva jooksul enne visiidile minemist.

Ravikuuri lõpp

Viis nädalat pärast ravikuuri lõppu peab naine tegema viimase rasedustesti raseduse välistamiseks.

Ravimi väljakirjutamise ja väljastamise piirangud

Fertiilses eas naistele isotretinoiini väljakirjutamine peab piirduma 30-päevase ravikuuriga ning ravikuuri jätkamine nõuab uue retsepti väljakirjutamist. Ideaaltingimustes toimub rasedustesti tegemine, retsepti väljakirjutamine ja isotretinoiini preparaadi apteegist väljaostmine samal päeval. Isotretinoiini preparaadi apteegist väljaostmine peab toimuma maksimaalselt 7 päeva jooksul alates väljakirjutamisest.

Meespatsiendid

Teadaolevate andmete põhjal võib arvata, et naiseni spermaga jõudva ravimi kogus mehelt, keda ravitakse isotretinoiiniga, ei ole sedavõrd suur, et võiks tekkida oht isotretinoiinist tulenevale teratogeensusele.

Meespatsiendid peavad meeles pidama, et nad ei tohi seda ravimit jagada kellegi teisele, eriti naissoost isikutega.

Lisameetmed

Patsientidele tuleb öelda, et nad ei tohi kunagi seda ravimit edasi anda ühelegi teisele inimesele ning peavad tooma kasutamata jäänud kapslid pärast ravi lõppu tagasi apteeki.

Patsiendid ei tohi ravikuuri ajal ja 1 kuu jooksul pärast isotretinoiin-ravi lõppu anda doonoritena verd, sest rasedal retsiptendil võib esineda lootekahjustuse risk.

Üldharivad materjalid

Arstide, apteekrite ja patsientide abistamiseks loote kahjustuste ärahoidmisel peab müügiloa hoidja esitama üldharivaid materjale, rõhutamaks hoiatusi isotretinoiini teratogeense toime kohta, andmaks nõu kontratseptsiooni kohta enne ravi algust ja selgitamaks rasedustestide tegemise vajadust. Arst peab andma kõigile, nii mees- kui naissoost patsientidele täielikku informatsiooni teratogeense riski ja kohustuslike rasestumisest hoidumise meetmete kohta, mis on toodud kontratseptsiooni programmis.

Psühhiaatrilised häired

Isotretinoiiniga ravitud patsientidel on täheldatud depressiooni, depressiooni süvenemist, ängistust, kalduvust agressiivsusele, meeleolu kõikumist, psühhootilisi sümptomeid ja väga harva suitsiidimõtteid, -katseid ning suitsiidi (vt lõik 4.8). Erilist ettevaatust vajavad depressiooni anamneesiga patsiendid ning kõiki patsiente tuleb jälgida võimalike depressiooninähtude suhtes ja vajadusel alustada sobivat ravi. Siiski ei pruugi isotretinoiin-ravi katkestamine olla piisav abinõu sümptomite leevendamiseks ja seetõttu on vajalik edasine psühhiaatriline või psühholoogiline konsultatsioon.

Naha ja nahaaluskoe kahjustused

Turuletulekujärgselt on isotretinoiini kasutamisega seoses teatatud raskekujulistest nahareaktsioonidest (nt multiformne erüteem, Stevens-Johnsoni sündroom ja toksiline epidermaalne nekrolüüs). Kuna neid võib olla raske eristada teistest esineda võivatest nahareaktsioonidest (vt lõik

4.8), tuleb patsiente teavitada sümptomitest ja jälgida neid hoolikalt raskete nahareaktsioonide suhtes. Raske nahareaktsiooni kahtluse korral tuleb ravi isotretinoiiniga katkestada.

Mõnikord on ravi algusperioodil täheldatud akne ägenemist, kuid ravi jätkudes see kaob, tavaliselt 7...10 päevaga ning ei vaja enamasti annuse kohandamist.

Vältida tuleb intensiivset päikesevalgust või UV-kiirgust. Vajadusel tuleb kasutada suure faktoriga päikesekaitsevahendeid, vähemalt SPF 15.

Isotretinoiin-ravi saavatel patsientidel tuleb atüüpilistes piirkondades hüpertroofiliste armide tekke riski ning, veelgi harvem, ravitud piirkonnas põletiku järgselt tekkida võiva hüper- või hüpopigmentatsiooni tõttu vältida agressiivset keemilist nahaabrasiooni ja naha laserravi vähemalt 5...6 kuu jooksul pärast ravikuuri lõppu. Isotretinoiin-ravi saanud patsientidel tuleb epidermise triipude tekke riski tõttu vältida vahaga depileerimist vähemalt 6 kuu jooksul pärast ravikuuri lõppu.

Isotretinoiini samaaegset manustamist koos paiksete keratolüütiliste või eksfoliatiivsete aknevastaste ravimitega tuleb vältida, sest sellega suureneb paikne ärritatavus.

Patsientidele tuleb soovitada, et nad kasutaksid ravi algusest peale nahka niisutavaid salve või kreeme ja huulepalsamit, kuna isotretinoiin põhjustab huulte ja naha kuivust.

Silma kahjustused

Silmade kuivus, sarvkesta hägunemine, hämaras nägemise halvenemine ja keratiit mööduvad tavaliselt pärast ravi lõpetamist. Silmade kuivuse vastu aitab libestavate silmasalvide või kunstpisarate kasutamine. Tekkida võib ka kontaktläätsede talumatus, mistõttu võib tekkida vajadus prillide kandmise järele ravi ajal.

Teatatud on öise nägemise halvenemisest ja selle algus oli mõnel patsiendil järsk (vt lõik 4.7). Nägemishäiretega patsiendid tuleks suunata silmaarstile. Vajalikuks võib osutada isotretinoiini ärajätmine.

Lihaskoe ja sidekoe häired

Isotretinoiini saavatel patsientidel on täheldatud müalgia, artralgia ja suurenenud seerumi kreatiinfosfokinaasi väärtuste esinemist, eriti tugeva füüsilise koormuse puhul (vt lõik 4.8)

Luude muutusi, sh epifüüsi enneaegset sulgumist, hüperostoosi ning kõõluste ja sidemete kaltsifikatsiooni on täheldatud keratinisatsioonihäirete mitu aastat kestnud ravi korral väga suurte annustega. Annused, ravi kestus ja kumulatiivne koguanus ületavad nendel patsientidel akne raviks kasutatavaid tavaannuseid suurel määral.

Healoomuline koljusisese rõhu tõus

Kirjeldatud on healoomulist koljusisese rõhu tõusu, mõnedel juhtudel kasutati samaaegselt tetratsükliini (vt lõigud 4.3 ja 4.5). Healoomulise koljusisese rõhu tõusu tunnused ja sümptomid on peavalu, iiveldus ja oksendamine, nägemishäired ja papilliödeem. Patsiendid, kellel tekib healoomuline koljusisese rõhu tõus, peavad isotretinoiin-ravi otsekohe katkestama.

Maksa ja sapiteede häired

Maksaensüümide aktiivsust tuleb kontrollida enne ravi alustamist, ühe kuu pärast ning edaspidi iga kolme kuu järel, juhul kui kliiniliselt ei ole näidustatud sagedasem jälgimine. Kirjeldatud on mööduvat maksaensüümide aktiivsuse suurenemist. Paljudel juhtudel on need muutused jäänud normi piiridesse ja ravi ajal on analüüside tulemused langenud tagasi algväärtusteni. Kui maksaensüümide aktiivsuse suurenemine on püsiv ja kliiniliselt oluline, tuleks kaaluda annuse vähendamist või ravi katkestamist.

Neerupuudulikkus

Neerufunktsiooni häired ja neerupuudlikkus ei mõjuta isotretinoiini farmakokineetikat. Seetõttu võib isotretinoiini manustada neerupuudulikkusega patsientidele. Siiski on soovitatav, et patsiendid alustaksid ravi väikese annusega ja seda tiitritaks maksimaalse talutava annuseni (vt lõik 4.2).

Lipiidide ainevahetus

Seerumilipiide (väärtus tühja kõhuga) tuleb kontrollida enne ravi alustamist, ühe kuu pärast ning edaspidi iga kolme kuu järel, juhul kui kliiniliselt ei ole näidustatud sagedasem jälgimine. Annuse vähendamisel või ravi katkestamisel langevad seerumilipiidide väärtused tavaliselt normaalsele tasemele tagasi. Seerumilipiidide väärtused võivad normaliseeruda ka vastava dieedi kasutusele võtmisel.

Isotretinoiini on seostatud plasma triglütseriidide sisalduse suurenemisega. Ravi isotretinoiiniga tuleb katkestada, kui hüpertriglütserideemiat ei suudeta adekvaatsel tasemel kontrollida või kui tekivad pankreatiidi sümptomid (vt lõik 4.8). Tasemeid, mis ületavad 800 mg/dl või 9 mmol/l, seostatakse mõnikord ägeda pankreatiidiga, mis võib lõppeda surmaga.

Seedetrakti häired

Varasemate seedetrakti häireteta patsientidel on isotretinoiini seostatud põletikulise soolehaiguse tekkega (k.a regionaalne ileit). Raske (hemorraagilise) kõhulahtisusega patsiendid peavad ravi isotretinoiiniga otsekohe katkestama.

Allergilised reaktsioonid

Harva on teatatud anafülaktilistest reaktsioonidest, mõnel juhul pärast retinoidide eelnevat paikset manustamist. Harva on teatatud ka allergilistest nahareaktsioonidest. Teatatud on jäsemete ja ekstrakutaanse haaratusega tõsistest allergilise vaskuliidi juhtudest, sageli koos purpuriga (sinikad ja punased laigud). Tõsised allergilised reaktsioonid vajavad ravi katkestamist ja patsiendi hoolikat jälgimist.

Fruktoosi talumatus

Roaccutane sisaldab sorbitooli. Patsiendid, kellel on kaasasündinud fruktoositalumatus, ei tohi seda ravimit kasutada.

Riskirühma patsiendid

Diabeedi, rasvtõve, alkoholismi või lipiidide ainevahetushäirega patsientidel võib isotretinoiin-ravi käigus olla vaja sagedamini jälgida seerumi lipiidide ja/või veresuhkru sisaldust. Isotretinoiin-ravi ajal on harvadel juhtudel kirjeldatud tühja kõhuga veresuhkru väärtuste tõusu ja diagnoositud uusi diabeedijuhtusid.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Vitamiin A kasutamist koos isotretinoiiniga tuleb vältida, kuna tekkida võib A-hüpervitamiinosis.

Üksikjuhtudel on kirjeldatud healoomulist kolju siserõhu suurenemist (*pseudotumor cerebri*), kui isotretinoiiniga samaaegselt kasutati tetratsükliine. Seetõttu on vastunäidustatud tetratsükliinide samaaegne kasutamine isotretinoiiniga (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

Isotretinoiini samaaegset manustamist koos paiksete keratolüütiliste või eksfoliativsete aknevastaste ravimitega tuleb vältida, sest sellega võib suurenedagi paikne ärritatus (lõik 4.4).

4.6 Rasedus ja imetamine

Rasedus on isotretinoiin-ravi absoluutne vastunäidustus (vt lõik 4.3). Kui patsient rasestub isotretinoiin-ravi ajal või sellele järgneva kuu jooksul hoolimata ettevaatusabinõude rakendamisest, on suur risk väga raskete ja tõsiste lootekahjustuste tekkeks.

Isotretinoiini manustamisega seotud loote väärarengute hulka kuuluvad kesknärvisüsteemi arenguhäired (hüdrosefaalia, väikeaju väärarengud, mikrotsefaalia), näo düsmorfia, suulaelõhe, väliskõrva väärarengud (väliskõrva puudumine, väike või puuduv väliskuulmekäik), silmaväärarengud (mikroftalmia), südame-veresoonkonna väärarengud (konotrunkaalne malformatsioon, nt Fallot' tetraad, suurte veresoonte transpositsioon, vaheseina defektid), tüümuse väärarengud ja kõrvalkilpnäärme häired. Samuti on suurem oht spontaanse abordi tekkeks.

Kui isotretinoiini kasutav naine rasestub, tuleb ravi lõpetada ja naine suunata teratoloogilise ettevalmistuse ja kogemusega arsti juurde konsultatsioonile.

Imetamine

Isotretinoiini eritumine rinnapiima on väga tõenäoline, arvestades tema suurt lipofiilsust. Kõrvaltoimete võimaliku tekke tõttu nii emal kui lapsel on isotretinoiin rinnaga toitvatele naistele vastunäidustatud.

4.7 Toime reaktsiooniirusele

Isotretinoiin-ravi ajal on arvukalt esinenud vähenenud öise nägemise juhtumeid, mis harvadel juhtudel on jäänud püsima ka pärast ravi lõppu (vt lõigud 4.4 ja 4.8). Kuna osadel patsientidel tekib see järsku, tuleb patsiente hoiatada selle võimaliku probleemi eest ja soovitada olla autojuhtimisel ja masinate käsitlemisel ettevaatlik.

Väga harva on teatatud unisusest, pearinglusest ja nägemishäiretest. Patsiente tuleb hoiatada, et nende nähtude ilmnemisel ei tohi nad juhtida autot, käsitseda masinaid või osaleda teistes tegevustes, kus need sümptomid võiksid seada riski alla neid või teisi.

4.8 Kõrvaltoimed

Mõned isotretinoiini kasutamisega seotud kõrvaltoimed on annusest sõltuvad. Kõrvaltoimed on üldjuhul pärast annuse muutmist või ravi lõpetamist pöörduvad, kuigi mõned võivad pärast ravi lõppu püsima jääda. Järgmised kõrvaltoimed on kõige sagedamini esinenud seoses isotretinoiin-raviga: naha kuivus; limaskestade kuivus, nt huuled (keiliit), nina limaskest (nina verejooks) ja silmad (konjunktiviit).

<i>Infektsioonid:</i>	
Väga harv ($\leq 1/10000$)	Gram-positiivsed (mukokutaansed) bakteriaalsed infektsioonid
<i>Vere ja lümfisüsteemi häired:</i>	
Väga sage ($\geq 1/10$)	Aneemia, erütrotsüütide settereaktsiooni kiirenemine, trombotsütopeenia, trombotsütoos
Sage ($\geq 1/100, < 1/10$)	Neutropeenia
Väga harv ($\leq 1/10000$)	Lümfadenopaatia
<i>Immuunsüsteemi häired:</i>	
Harv ($\geq 1/10000, < 1/1000$)	Allergilised nahareaktsioonid, anafülaktilised reaktsioonid, ülitundlikkus
<i>Ainevahetus- ja toitumishäired:</i>	
Väga harv ($\leq 1/10000$)	Diabeet, hüperurikeemia

<i>Psühhiaatrilised häired:</i>	
Harv ($\geq 1/10000, < 1/1000$)	Depressioon, depressiooni süvenemine, kalduvus agressiivsusele, ängistus, meeleolu muutused
Väga harv ($\leq 1/10000$)	Käitumishäired, psühhootilised häired, suitsiidimõtted, -katsed, suitsiidid
<i>Närvisüsteemi häired:</i>	
Sage ($\geq 1/100, < 1/10$)	Peavalu
Väga harv ($\leq 1/10000$)	Healoomuline koljusisese rõhu tõus, krambid, unisus, pearinglus
<i>Silma kahjustused:</i>	
Väga sage ($\geq 1/10$)	Blefariit, konjunktiviit, kuiva silma sündroom, silma ärritus
Väga harv ($\leq 1/10000$)	Ähmane nägemine, katarakt, värvipimedus (värvinägemise häired), kontaktläätsede talumatus, sarvkesta tuhmumine, vähenenud öine nägemine, keratiit, papillioedeem (kui healoomulise koljusisese rõhu tõusu tunnus), fotofoobia, nägemishäired
<i>Kõrva ja labüürindi kahjustused:</i>	
Väga harv ($\leq 1/10000$)	Kuulmishäired
<i>Vaskulaarsed häired:</i>	
Väga harv ($\leq 1/10000$)	Vaskuliit (nt Wegeneri granulomatoos, allergiline vaskuliit)
<i>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired:</i>	
Sage ($\geq 1/100, < 1/10$)	Ninaverejooks, ninalimaskesta kuivus, nasofarüingiit
Väga harv ($\leq 1/10000$)	Bronhospasm (eriti astmaga patsientidel), hääle kähisemine
<i>Seedetrakti häired:</i>	
Väga harv ($\leq 1/10000$)	Koliit, ileiit, kurgu kuivus, seedetrakti verejooks, hemorraagiline kõhulahtisus ja põletikuline soolehaigus, iiveldus, pankreatiit (vt lõik 4.4)
<i>Maksa ja sapiteede häired</i>	
Väga sage ($\geq 1/10$)	Maksaensüümide aktiivsuse suurenemine (vt lõik 4.4)
Väga harv ($\leq 1/10000$)	Hepatiit
<i>Naha ja nahaaluskoe kahjustused:</i>	
Väga sage ($\geq 1/10$)	Keiliit, dermatiit, naha kuivus, piirdunud eksfoliatsioon, sügelus, erütematoosne lööve, naha haprus (hõõrdetraumade risk)
Harv ($\geq 1/10000, < 1/1000$)	Alopeetsia
Väga harv ($\leq 1/10000$)	<i>Acne fulminans</i> , akne süvenemine (<i>acne flare</i>), erüteem (näol), eksanteem, juuste kahjustus, hirsutism, küünede düstroofia, paronühhia, valgustundlikkuse reaktsioonid, püogeenne granuloom, naha hüperpigmentatsioon, suurenenud higistamine
Teadmata*	Multiformne erüteem, Stevens-Johnsoni sündroom, toksiline epidermaalne nekrolüüs
<i>Lihaskoe ja sidekoe kahjustused:</i>	
Väga sage ($\geq 1/10$)	Artralgia, müalgia, seljavalu (eriti lastel ja noorukitel)
Väga harv ($\leq 1/10000$)	Artriit, kaltsinoos (sidemete ja kõõluste kaltsifikatsioon), epifüüsi enneaegne sulgumine, eksostoos, (hüperostoos), luutiheduse vähenemine, tendoniit
Teadmata*	Rabdomüolüüs
<i>Neerude ja kuseteede häired:</i>	
Väga harv ($\leq 1/10000$)	Glomerulonefriit
<i>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid:</i>	
Väga harv ($\leq 1/10000$)	Granulatsioonkude (suurenenud teke), üldine halb enesetunne
<i>Uuringud:</i>	
Väga sage ($\geq 1/10$)	Vere triglütseriidide sisalduse suurenemine, HDL langus
Sage ($\geq 1/100, < 1/10$)	Vere kolesteroolisisalduse suurenemine, vere glükoosisalduse suurenemine, hematuuria, proteiinuuria
Väga harv ($\leq 1/10000$)	Vere kreatiinfosfokinaasi sisalduse suurenemine

* ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel

Kõrvaltoimete esinemissagedus arvestati kõikide kliiniliste uuringute koguandmetest, mis hõlmas 824 patsienti ja turuletulekujärgseid andmeid.

4.9 Üleannustamine

Isotretinoiin on vitamiin A derivaat. Kuigi isotretinoiini äge toksilisus on madal, võivad juhuslikul üleannustamisel tekkida A-hüpervitaminoosi sümptomid. Vitamiin A ägeda toksilisuse sümptomite hulka kuuluvad tugev peavalu, iiveldus või oksendamine, unisus, ärrituvus ja sügelus. Isotretinoiini juhusliku või tahtliku üleannustamise tunnused ja sümptomid võivad olla sarnased. Võiks eeldada, et need sümptomid on pöörduvad ega vaja täiendavat ravi.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: aknevastased preparaadid, retinoidid akne raviks
ATC-kood: D10BA01

Toimemehhanism

Isotretinoiin on tretinoiini (all-*trans*-retiinhape) stereoisomeer. Isotretinoiini toimemehhanism on lõplikult välja selgitamata, kuid on teada, et raskekujulise akne paranemine on seotud ravimi annusest sõltuva rasunäärmete aktiivsuse ja histoloogiliselt tõestatud suuruse vähenemisega. Isotretinoiiniil on ka tõestatud naha põletikuvastane toime.

Efektiivsus

Follikulaarepiteeli hüperkeratiniseerumine põhjustab keratotsüütide kumuleerumise rasunäärmete juhadesse ning juha blokeeritakse keratiini ja liigse rasu poolt. Tagajärjena tekivad komedoonid, mis võivad muutuda põletikulisteks. Isotretinoiin pärsib rasunäärmete funktsiooni ja normaliseerib kreatinisatsiooniprotsessi. Kuna rasu soodustab *Propionibacterium acnes*'e kasvu, vähendab rasu produktsiooni langus ka juha kolonisatsiooni bakteritega.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Isotretinoiini imendumine seedetraktist on varieeruv ja lineaarne kogu terapeutilise annusevahemiku piires. Isotretinoiini absoluutset biosaadavust ei ole kindlaks määratud, kuna ravimit ei saa inimestele manustada veenisiseselt. Koertel teostatud uuringute põhjal võiks süsteemne biosaadavus olla madal ja varieeruv. Toiduga koos võetult on isotretinoiini biosaadavus kaks korda suurem kui tühja kõhu korral.

Jaotumine

Isotretinoiin seondub ulatuslikult plasmavalkudega, peamiselt albumiiniga (99,9%). Isotretinoiini jaotusruumala inimese puhul ei ole kindlaks määratud, kuna isotretinoiini ei saa inimestele manustada veenisiseselt. Vähe on andmeid isotretinoiini jaotumise kohta inimese kudedesse. Isotretinoiini kontsentratsioonid epidermises on poole võrra madalamad kontsentratsioonidest seerumis. Isotretinoiini kontsentratsioon plasmas on ligikaudu 1,7 korda suurem kui täisveres, sest isotretinoiin tungib erütrotsüütidesse vähesel määral.

Metabolism

Isotretinoiini suukaudsel manustamisel on plasmast määratud kolm põhimetaboliiti: 4-okso-isotretinoiin, tretinoiin (all-*trans*-retiinhape) ja 4-okso-tretinoiin. Nende metaboliitide bioloogiline aktiivsus on tõestatud mitmetes *in vitro* katsetes. Kliinilises uuringus on demonstreeritud, et 4-okso-isotretinoiin on isotretinoiini toime oluline toetaja (rasuerituse vähenemine hoolimata toime puudumisest isotretinoiini ja tretinoiini sisaldusele plasmal). Ülejäänud metaboliitide hulka kuuluvad konjugeeritud glükuroniidid. Põhimetaboliit on 4-okso-isotretinoiin, mille kontsentratsioon plasmal püsikontsentratsiooni seisundis on 2,5 korda suurem kui isotretinoiini.

Kuna isotretinoiin ja tretinoiin (all-*trans*-retiinhape) metaboliseeritakse vastupidiselt (=interkonverteeritud), on tretinoiini metabolism seotud isotretinoiiniga. Kindlaks on tehtud, et 20...30% isotretinoiini annusest metaboliseeritakse isomerisatsiooni teel.

Enterohepaatilisel ringel võib olla oluline roll isotretinoiini farmakokineetikas.

Metabolismi *in vitro* uuringute põhjal osalevad mitmed CYP ensüümid isotretinoiini muundamises 4-okso-tretinoiiniks ja tretinoiiniks. Ükski isovormidest ei domineeri teise üle. Isotretinoiin ja tema metaboliidid ei mõjuta märkimisväärselt CYP aktiivsust.

Eritumine

Radioaktiivselt märgistatud isotretinoiini suukaudsel manustamisel sedastati uriinist ja väljaheidetest võrdsetes kogustes ravimit. Isotretinoiini suu kaudu manustamisel aknega patsientidele on muutumatul kujul ravimi terminaalne eliminatsiooni poolväärtusaeg keskmiselt 19 tundi. 4-okso-isotretinoiini terminaalne eliminatsiooni poolväärtusaeg on pikem, keskmiselt 29 tundi.

Isotretinoiin on füsioloogiline retinoid, endogeense retinoidi füsioloogiline kontsentratsioon taastub ligikaudu kahe nädala jooksul pärast isotretinoiin-ravi lõppu.

Farmakokineetika eriolukordades

Isotretinoiini farmakokineetikast maksapuudulikkuse korral ei ole piisavalt informatsiooni, kuna nendele patsientidele on ravim vastunäidustatud. Neerupuudulikus ei vähenda oluliselt isotretinoiini või 4-okso-isotretinoiini plasmakliirensit.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Akuutne toksilisus

Isotretinoiini suukaudne akuutne toksilisus määrati erinevatel loomaliikidel. LD50 küülikutel on ligikaudu 2000 mg/kg, hiirtel ligikaudu 3000 mg/kg ja rottidel üle 4000 mg/kg.

Korduvtoksilisus

Rottidega läbiviidud pikaajalises uuringus 2 aasta jooksul (isotretinoiini annusega 2, 8 ja 32 mg/kg päevas) ilmnes kõige suurema annuse grupis osaline karvakadu ja plasma suurenenud triglütseriidide sisaldus. Isotretinoiini kõrvaltoimete spekter närilistel meenutab vitamiin A oma, kuid ei sisalda kudede ja organite ulatuslikku kaltsifikatsiooni, mida on täheldatud rottidel vitamiin A puhul. A-vitamiini puhul täheldatud maksarakkude muutusi isotretinoiiniga ei teki.

Kõik A-hüpervitamiinose sündroomi korral täheldatud kõrvaltoimed olid pärast isotretinoiini ärajätmist spontaanselt pöörduvad. Isegi halvas üldseisundis katseloomad taastusid suurel määral 1...2 nädalaga.

Teratogeensus

Nagu kõigi vitamiin A derivaatide puhul, on ka isotretinoiin loomakatsetes osutunud teratogeenseks ja embrüotoksiliseks.

Isotretinoiini teratogeense toime tõttu tuleb fertiilses eas naistele manustamisel arvestada ravi tagajärgedega (vt lõigud 4.3, 4.4 ja 4.6).

Fertiilsus

Isotretinoiin, kasutatuna meestel raviannustes, ei mõjuta spermatooside arvu, liikuvust ja morfoloogiat ega kahjusta embrüo teket ja arengut.

Mutageensus

Isotretinoiin ei ole vastavalt *in vitro* või *in vivo* loomkatsetes näidanud mutageenset toimet.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Kapsli sisu:

Kollane mesilasvaha;
Rafineeritud sojaoa õli;
Hüdrogeenitud sojaoa õli;
Osaliselt hüdrogeenitud sojaoa õli.

Kapsli kest:

Želatiin;
Glütserool 85%;
Karion 83, sisaldab sorbitooli, mannitooli, hüdrogeenitud hüdrolüüstärklisi;
Titaandioksiid (E171);
Punane raudoksiid (E172).

Kuiv trükitint:

Modifitseeritud šellak;
Must raudoksiid (E172);
Propüleenglükool.

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Duplex (PVC /PVDC) - alumiinium blistrid:
Hoida temperatuuril kuni 25°C.
Hoida originaalpakendis, hoida blister välispakendis, niiskuse ja valguse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Duplex-alumiinium blisterpakendid sisaldavad 20, 30, 50 või 100 kapslit.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata jäänud Roaccutane kapslid tagastada apteeki.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Roche Eesti OÜ
Lõõtsa 2
11415 Tallinn,
Eesti

8. MÜÜGILOA NUMBRID

Roaccutane 10 mg: 052294
Roaccutane 20 mg: 404002

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Roaccutane 10 mg:
Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 11.06.2004
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 29.09.2009

Roaccutane 20 mg:
Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 06.12.2002
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 29.09.2009

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Ravimiametis kinnitatud mais 2012