

## RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teatada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.8.

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Isotiorga, 20 mg pehmekapslid

### 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks pehmekapsel sisaldab 20 mg isotretinoiini.

#### Teadaolevat toimet omavad abiained:

Üks 20 mg pehmekapsel sisaldab:

- ligikaudu 294 mg sojaõli [rafineeritud sojaõli, hüdrogeenitud sojaõli ja hüdrogeenitud taimeõli (sojaõli, II tüüp)]
- kuni 7 mg sorbitooli ja
- vähem kui 1 mg päikeseloojangukollast FCF (E110).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

### 3. RAVIMVORM

Pehmekapsel.

Valkjad kuni kreemjad, suurus 6, ovaalsed pehmekapslid. Kapsli pikkus on ligikaudu 13,8 mm ja laius ligikaudu 8,1 mm.

### 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.

Ravim on näidustatud täiskasvanutele, sealhulgas noorukitele ja eakatele.

#### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

##### Annustamine

Isotiorga't tohivad välja kirjutada või ravi peab toimuma ainult selliste arstide järelevalve all, kellel on süsteemsete retinoidide kasutamise kogemus raske akne raviks ning kes teavad täielikult isotretinoiini raviga seotud riske ja jälgimise nõudeid.

Kapsleid tuleb võtta koos toiduga üks või kaks korda ööpäevas.

##### *Lapsed*

Isotiorga't ei tohi kasutada prepubertaalse akne raviks ja seda ei soovitata alla 12-aastastele lastele efektiivsus- ja ohutusandmete puudumise tõttu.

#### *Täiskasvanud, sh noorukid ja eakad*

Ravi isotretinoiiniga alustatakse annusega 0,5 mg/kg ööpäevas. Isotretinoiini ravivastus ja mõned kõrvaltoimed on annusest sõltuvad ning on patsienditi erinevad. Seetõttu tuleb annust kohandada 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 rohkem seotud manustatud ravimi koguannusega kui ravi kestuse või ööpäevase annusega. On näidatud, et ravikuuri koguannusest 120...150 mg/kg suuremate annuste kasutamisel olulist lisakasut ei ole oodata. Ravi kestus sõltub patsiendi individuaalsest ööpäevasest annusest. Tavaliselt piisab remissiooni saavutamiseks 16...24 nädalat kestnud ravikuurist.

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

#### *Neerukahjustusega patsiendid*

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

#### *Talumatussega 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.

#### Manustamisviis

Suukaudne.

### **4.3 Vastunäidustused**

Isotiorga on rasedatele või imetavatele naistele vastunäidustatud (vt lõik 4.6).

Isotiorga on fertiilses eas naistele vastunäidustatud, v.a juhul, kui on täidetud kõik raseduse ennetusprogrammi tingimused (vt lõik 4.4).

Isotiorga on vastunäidustatud ka patsientidel, kellel esineb ülitundlikkus isotretinoiini või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes. Isotiorga sisaldab rafineeritud sojaõli, hüdrogeenitud taimeõli ja hüdrogeenitud sojaõli. Seetõttu on Isotiorga vastunäidustatud patsientidele, kes on allergilised maapähklite või soja suhtes.

Isotiorga 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**

#### **Teratogeensed toimed**

Isotiorga on inimesele tugevatoimeline teratogeen, mis põhjustab väga sageli raskeid ja eluohtlikke sünnidefekte.

#### **Isotiorga on rangelt vastunäidustatud:**

- rasedatele;
- fertiilses eas naistele, välja arvatud juhul, kui raseduse ennetusprogrammi kõik tingimused on täidetud.

## Raseduse ennetusprogramm

See ravim on TERATOGEENNE.

Isotiorga on vastunäidustatud fertiilses eas naistele, välja arvatud juhul, kui raseduse ennetusprogrammi kõik allpool nimetatud tingimused on täidetud:

- Patsiendil on akne raske vorm (nt nodulaarne või konglobaatakne või püsiarmide riskiga akne), mis ei allu standardsele ravile süsteemsete antibakteriaalsete ja paiksete ravimitega (vt lõik 4.1).
- Raseduse võimalikkust peab hindama kõigil naispatsientidel.
- Patsient mõistab teratogeensuse riski.
- Patsient mõistab igakuise range kontrolli vajadust.
- Patsient mõistab ja aktsepteerib efektiivse katkematu kontratseptsiooni vajadust 1 kuu jooksul enne ravi algust, kogu ravikuuri vältel ja 1 kuu vältel pärast ravi lõpetamist. Kasutada tuleb vähemalt ühte väga efektiivset rasestumisvastast meetodit (st kasutajast sõltumatu meetod) või kahte teineteist täiendavat kasutajast sõltuvat rasestumisvastast meetodit.
- Iga juhtumi puhul tuleb rasestumisvastase meetodi valimisel hinnata individuaalseid asjaolusid, arutades neid koos patsiendiga, et tagada tema kaasatus ja valitud meetmete järgimine.
- Patsient peab järgima tõhusa kontratseptsiooni kõiki nõuandeid isegi siis, kui tal on amenorröa.
- Patsient on teadlik ja saab aru raseduse võimalikest tagajärgedest ja vajadusest kiiresti konsulteerida arstiga, kui on risk rasestumiseks või kui ta on rasestunud.
- Patsient saab aru vajadusest ja on nõus tegema regulaarseid rasedusteste enne ravi algust, ravi ajal (ideaaljuhul iga kuu) ja 1 kuu pärast ravi lõpetamist.
- Patsient on kinnitanud, et ta mõistab isotretinoiini kasutamise kaasnevaid riske ja ettevaatusabinõude rakendamise vajadust.

Need tingimused hõlmavad ka naisi, kes ei ole parasjagu seksuaalselt aktiivsed, välja arvatud juhul, kui arst leiab, et on olemas kaalukad põhjused, mis välistavad rasestumise võimaluse.

Ravimi määranud arst peab olema veendunud, et:

- Patsient täidab ülaltoodud rasestumisest hoidumise tingimusi, sh kinnitab, et ta on nendest nõutaval tasemel aru saanud.
- Patsient on kinnitanud eelpooltoodud tingimustest arusaamist.
- Patsient saab aru, et ta peab järjekindlalt ja õigesti kasutama ühte väga efektiivset rasestumisvastast meetodit (st kasutajast sõltumatu meetod) või kahte teineteist täiendavat kasutajast sõltuvat rasestumisvastast meetodit, alustades vähemalt 1 kuu enne ravi alustamist, ning jätkab efektiivse kontratseptsiooni kasutamist kogu ravikuuri vältel ja vähemalt 1 kuu vältel pärast ravi lõpetamist.
- Rasedustestid peavad olema negatiivsed enne ravikuuri algust, ravi ajal ja 1 kuu vältel pärast ravikuuri lõppu. Rasedustestide kuupäevad ja tulemused peavad olema dokumenteeritud.

Kui isotretinoiiniga ravi saav naine rasestub, tuleb ravi katkestada ja naine tuleb suunata hindamiseks ning nõustamiseks teratoloogiale spetsialiseerunud või selles kogenud arsti juurde.

Kui naine rasestub pärast ravi lõpetamist, on endiselt risk raskete ja tõsiste väärarengute tekkeks lootel. See risk püsib ravimi täieliku eritumiseni organismist, milleks on 1 kuu pärast ravi lõpetamist.

## Kontratseptsioon

Naispatsientidele tuleb anda igakülgset teavet raseduse ennetamisest ja nõustada rasestumisvastaste vahendite osas, kui nad ei kasuta efektiivset kontratseptsiooni. Kui ravimit määrav arst arvab, et ta ei ole pädev sellist nõu andma, tuleb patsient suunata vastava tervishoiutöötaja juurde.

Miinumõudena peavad fertiilses eas naised kasutama vähemalt ühte väga efektiivset rasestumisvastast meetodit (st kasutajast sõltumatu meetod) või kahte teineteist täiendavat kasutajast sõltuvat rasestumisvastast meetodit. Kontratseptsiooniga tuleb alustada vähemalt 1 kuu enne ravi alustamist ning jätkata kogu ravikuuri vältel ja vähemalt 1 kuu vältel pärast ravi lõpetamist Isotiorga'ga, seda ka amenorröaga patsientidel.

Iga juhtumi puhul tuleb rasestumisvastase meetodi valimisel hinnata individuaalseid asjaolusid, arutades neid koos patsiendiga, et tagada tema kaasatus ja valitud meetmete järgimine.

### **Rasedusuuringud**

Arvestades kohalikku praktikast, soovitatakse teha meditsiinilise järelevalve all rasedusuuring minimaalse tundlikkusega 25 mRÜ/ml järgmiselt.

#### Enne ravi alustamist

Vähemalt 1 kuu pärast seda, kui patsient on alustanud rasestumisvastase meetodi kasutamist, ja vahetult (eelistatavalt mõni päev) enne ravimi esmast määramist tuleb patsiendil teha rasedusuuring meditsiinilise järelevalve tingimustes. Antud uuring peab kinnitama, et patsient ei ole rase enne ravi alustamist isotretinoiiniga.

#### Järelkontrolli visiidid

Järelkontrolli visiidid peavad toimuma regulaarsete ajavahemike tagant, ideaaljuhul iga kuu. Meditsiinilise järelevalve tingimustes läbi viidavate igakuiste korduvate rasedusuuringute tegemise vajadus sõltub kohalikest praktikast, võttes arvesse patsiendi seksuaalset aktiivsust, viimase aja menstruaaltsükli iseloomu (ebatavalised menstruatsioonid, vahelejäänud tsüklid või amenorröa) ning kasutatavat rasestumisvastast meetodit. Vajadusel võib järelkontrolli rasedusuuringu teha ravimi määramise visiidipäeval või 3 päeva jooksul enne visiidile tulekut.

#### Ravi lõpetamine

Üks kuu pärast ravi lõpetamist tuleb patsiendil teha viimane rasedusuuring.

### **Ravimi määramise ja väljastamise piirangud**

Isotiorga määramine fertiilses eas naistele peab ideaaljuhul piirduma 30-päevase ravikuuriga, et võimaldada regulaarset järelkontrolli, sh rasedusuuringute tegemist ja jälgimist. Ideaaljuhul võiks rasedusuuring ning isotretinoiini uue retsepti kirjutamine ja väljastamine toimuda samal päeval. Isotretinoiini väljastamine peab toimuma maksimaalselt 7 päeva jooksul pärast ravimi määramist (selle osa rakendamine on riiklike pädevate asutuste otsustada).

Selline igakuine järelkontroll võimaldab regulaarsete rasedusuuringute tegemist ja jälgimist ning tagab, et patsient ei ole rase enne järgmise ravitsükli alustamist.

### **Meessoost patsiendid**

Teadaolevate andmete põhjal võib arvata, et spermaga naiseni jõudva ravimi kogus patsiendilt, keda ravitakse isotretinoiiniga, ei ole piisavalt suur, et see võiks põhjustada isotretinoiini teratogeenseid toimeid. Meessoost patsientidele tuleb rõhutada, et nad ei tohi oma ravimit jagada kellegi teisega, eriti naissoost isikutega.

### **Täiendavad ettevaatusabinõud**

Patsiente tuleb teavitada, et nad ei tohi seda ravimit mitte mingil juhul anda ühelegi teisele inimesele ja et nad peavad kasutamata jäänud kapslid pärast ravi lõpetamist apteeki tagasi viima.

Patsiendid ei tohi ravi ajal ja 1 kuu vältel pärast ravi lõpetamist Isotiorga'ga anda doonoritena verd, sest rasedal vereülekande retsiptiendil võib esineda loote kahjustuse risk.

### **Koolitusmaterjal**

Selleks, et aidata ravimit määravatel arstidel, apteekritel ja patsientidel vältida loote kokkupuudet Isotiorga'ga koostab müügiloa hoidja koolitusmaterjali, et kinnistada hoiatusi Isotiorga teratogeense

toime kohta, anda nõu kontratseptsiooni osas enne ravi alustamist ning esitada juhised edasisteks rasedusuuringuteks.

Arst peab andma kõigile patsientidele (nii mees- kui naispatsiendid) täieliku teabe raseduse ennetusprogrammis toodud teratogeensuse riski ja rangete rasestumise ennetamise meetmete kohta.

### ***Psühhiaatrilised häired***

Isotretinoiiniga ravitud patsientidel on teatatud depressioonist, depressiooni süvenemisest, ärevusest, kalduvusest agressiivsusele, meeleolu muutustest, psühhootilistest sümptomitest ning väga harvadel juhtudel suitsiidimõtetest, suitsiidikatsetest ja suitsiidist (vt lõik 4.8). Eriti hoolikas tuleb olla patsientide puhul, kellel on anamneesis depressioon. Selliseid patsiente tuleb jälgida depressiooni nähtude suhtes ja vajadusel suunata vastavat ravi saama. Siiski võib ravi lõpetamine isotretinoiiniga olla sümptomite leevendamiseks ebapiisav, mistõttu võib olla vajalik edasine psühhiaatriline või psühholoogiline hindamine.

Perekonna ja sõprade teadlikkus sellest ohust võib olla kasulik vaimse tervise halvenemise kindlakstegemisel.

### ***Naha ja nahaaluskoe kahjustused***

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.

Isotretinoiiniga 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. Isotretinoiiniga ravi saanud patsientidel tuleb epidermise irdumise tekkeriski tõttu vältida vahaga depileerimist vähemalt 6 kuu jooksul pärast ravikuuri lõppu.

Isotretinoiini samaaegset manustamist koos paiksete keratolüütiliste või eksfoliativsete aknevastaste ravimitega tuleb vältida, sest sellega suureneb paikne ärritus (vt lõik 4.5).

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

Turuletulekujärgselt on isotretinoiini kasutamisega seoses teatatud raskekujulistest nahareaktsioonidest (nt multiformne erüteem, Stevensi-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.

### ***Allergilised reaktsioonid***

Harva on teatatud anafülaktilistest reaktsioonidest, mõnel juhul pärast retinoidide eelnevat paikset manustamist. Harva on teatatud ka allergilistest nahareaktsioonidest. Teatatud on tõsistest allergilise vaskuliidi juhtudest, sageli koos käte, jalgade purpuraga (verevalumid ja punased laigud) ja ekstrakutaanse haaratusega. Tõsiste allergiliste reaktsioonide korral tuleb ravi katkestada ja patsienti hoolikalt jälgida.

**Isotiorga 20 mg sisaldab päikeseloojangukollane FCF.** Võib põhjustada allergilisi reaktsioone.

### ***Silma kahjustused***

Silmade kuivus, sarvkesta hägunemine, hämaras nägemise halvenemine ja keratiit mööduvad tavaliselt pärast ravi lõpetamist. Teatatud on silmade kuivuse juhtudest, mis ei taandunud 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 see tekkis mõnel patsiendil ootamatult järsku (vt lõik 4.7). Nägemishäiretega patsiendid tuleks suunata silmaarstile. Vajalikuks võib osutada Isotiorga ärajätmine.

#### ***Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused***

Isotretinoiini saavatel patsientidel on täheldatud müalgia, artralgia ja suurenenud seerumi kreatiinfosfokinaasi väärtuste esinemist, eriti tugeva füüsilise koormuse puhul (vt lõik 4.8). Mõningatel juhtudel võib see progresseeruda potentsiaalselt eluohtliku rabdomüolüüsini.

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

Isotretinoiiniga ravitud patsientidel on teatatud sakroiliidi tekkest. Sakroiliidi eristamiseks teistest seljavalu põhjustest võivad sakroiliidi kliiniliste nähtudega patsiendid vajada täiendavaid uuringuid, sealhulgas kuvauuringuid, nagu MRT. Turuletulekujärgselt teatatud juhtude puhul paranes sakroiliit pärast Isotiorga kasutamise lõpetamist ja sobivat ravi.

#### ***Healoomuline koljusisese rõhu tõus***

Teatatud on healoomulise koljusisese rõhu tõusust, 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 papilloödem. Patsiendid, kellel tekib healoomuline koljusisese rõhu tõus, peavad ravi Isotiorga'ga otsekohe katkestama.

#### ***Maksa ja sapiteede häired***

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

#### ***Neerupuudulikkus***

Neerufunktsiooni häired ja neerupuudulikkus ei mõjuta isotretinoiini farmakokineetikat. Seetõttu võib Isotiorga't manustada neerupuudulikkusega patsientidele. Siiski on soovitatav, et patsiendid alustavad ravi väikese annusega ja seda tiitritakse maksimaalse talutava annuseni (vt lõik 4.2).

#### ***Lipiidide ainevahetus***

Seerumis lipiide (väärtus tühja kõhuga) tuleb kontrollida enne ravi alustamist, üks kuu pärast ravi alustamist 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. Seerumis lipiidide väärtused võivad normaliseeruda ka vastava dieedi kasutusele võtmisel.

Isotretinoiini on seostatud plasma triglütseriidide sisalduse tõusuga. Ravi Isotiorga'ga 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 ileiit). Raske (hemorraagilise) kõhulahtisusega patsiendid peavad ravi Isotiorga'ga otsekohe katkestama.

#### ***Fruktoositalumatus***

Isotiorga sisaldab sorbitooli. Päriliku fruktoositalumatusega patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

#### ***Riskirühma patsiendid***

Diabeedi, rasvtõve, alkoholismi või lipiidide ainevahetushäirega patsientidel võib ravi ajal Isotiorga'ga olla vaja sagedamini jälgida seerumi lipiidide ja/või vere glükoosisaldust. Isotretinoiiniga ravi ajal on teatatud tühja kõhuga veresuhkru väärtuste tõusust ja on diagnoositud uusi diabeedijuhtusid.

#### 4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

A-vitamiini kasutamist samaaegselt isotretinoiiniga tuleb vältida, kuna võib tekkida A-hüpervitaminoos.

Isotretinoiini ja tetratsükliinide samaaegsel kasutamisel on teatatud healoomulise koljusisese rõhu suurenemise (*pseudotumor cerebri*) juhtudest. 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 suurendada paikne ärritus (vt lõik 4.4).

#### 4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

##### Rasedus

**Rasedus on Isotiorga ravi absoluutne vastunäidustus (vt lõik 4.3). Fertiilses eas naised peavad kasutama efektiivset kontratseptsiooni ravi ajal ja kuni üks kuu pärast ravi. Kui patsient rasestub Isotiorga ravi ajal või sellele järgneva kuu jooksul hoolimata ettevaatusabinõude rakendamisest, on suur risk väga raskete ja tõsiste väärarengute tekkeks lootel.**

Isotretinoiini manustamisega seotud loote väärarengute hulka kuuluvad kesknärvisüsteemi arenguhäired (hüdrotsefaalia, 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 Isotiorga'ga ravi saav 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 imetamise ajal vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

##### Fertiilsus

Mehe poolt võetud terapeutilistes annustes isotretinoiin ei mõjuta spermatooside arvu, liikuvust ega morfoloogiat ning ei ohusta embrüo moodustumist ja arengut.

#### 4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Isotiorga võib mõjutada autojuhtimise ja masinatega töötamise võimet.

Isotretinoiiniga ravi ajal on arvukalt esinenud pimedas nägemise halvenemise 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 võivad neid ja teisi ohtu seada.

## 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 isotretinoiini raviga: naha kuivus; limaskestade kuivus, nt huuled (keiliit), nina limaskest (ninaverejooks) ja silmad (konjunktiviit).

### Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Järnevas tabelis toodud kõrvaltoimete esinemissagedus arvutati 824 patsiendi kohta saadud kliiniliste uuringute koguandmete ja turuletulekujärgsete andmete põhjal. Kõrvaltoimed on allpool loetletud MedDRA organsüsteemi klassi ja esinemissageduse kategooriate järgi.

Esinemissagedused on määratletud järgmiselt: väga sage ( $\geq 1/10$ ), sage ( $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ ), aeg-ajalt ( $\geq 1/1\ 000$  kuni  $< 1/100$ ), harv ( $\geq 1/10\ 000$  kuni  $< 1/1\ 000$ ), väga harv ( $< 1/10\ 000$ ) ja teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissageduse grupis ja organsüsteemi klassis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Organsüsteemi klass	Väga sage	Sage	Harv	Väga harv	Teadmata*
<b>Infektsioonid ja infestatsioonid</b>				Grampositiivsed (mukokutaansed) bakteriaalsed infektsioonid	
<b>Vere ja lümfisüsteemi häired</b>	Trombotsütopeenia, aneemia, trombotsütoos, erütrotsüütide settereaktsiooni kiirenemine	Neutropeenia		Lümfadenopaatia	
<b>Immuunsüsteemi häired</b>			Anafülaktilised reaktsioonid, ülitundlikkus, allergilised nahareaktsioonid		
<b>Ainevahetus- ja toitumishäired</b>				Diabeet, hüperurikeemia	
<b>Psühhiaatrilised häired</b>			Depressioon, depressiooni süvenemine, ärevus, kalduvus agressiivsusele, meeleolu muutused	Suitsiidid, suitsiidikatse, suitsiidimõtted, psühhootilised häired, ebatavaline käitumine	
<b>Närvisüsteemi häired</b>		Peavalu		Healoomuline koljusisese rõhu tõus, krambid, unisus, pearinglus	
<b>Silma kahjustused</b>	Blefariit, konjunktiviit, kuiva silma sündroom, silma ärritus			Papilliödeem (kui healoomulise koljusisese rõhu tõusu tunnus), katarakt, värvipimedus (värvinägemise häired), kontaktläätsede talumatus, sarvkesta tuhmumine, pimedas nägemise halvenemine, keratiit, fotofoobia, nägemishäired, ähmane nägemine	



<b>Kõrva ja labürindi kahjustused</b>				Kuulmishäired	
<b>Vaskulaarsed häired</b>				Vaskuliit (nt Wegeneri granulomatoos, allergiline vaskuliit)	
<b>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</b>		Nasofarüngiit, ninaverejooks, nina limaskesta kuivus		Bronhospasm (eriti astmaga patsientidel), hääle kähisemine	
<b>Seedetrakti häired</b>				Põletikuline soolehaigus, koliit, ileiit, pankreatiit, seedetrakti verejooks, hemorraagiline kõhulahtisus, iiveldus, kurgu kuivus (vt lõik 4.4)	
<b>Maksa ja sapiteede häired</b>	Transaminaaside aktiivsuse tõus (vt lõik 4.4)			Hepatiit	
<b>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</b>	Sügelus, erütematoosne lööve, dermatiit, keiliit, naha kuivus, piirdunud eksfoliatsioon, naha haprus (hõõrdetraumade risk)		Alopeetsia	<i>Acne fulminans</i> , akne süvenemine (akne ägenemine), erüteem (näol), eksanteem, juuste kahjustus, hirsutism, küünte düstroofia, paronühhia, valgustundlikkuse reaktsioonid, piögeenne granuloom, naha hüperpigmentatsioon, liigihigistamine	Multiformne erüteem, Stevensi-Johnsoni sündroom, toksiline epidermaalne nekrolüüs
<b>Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused</b>	Artralgia, müalgia, seljavalu (eriti lastel ja noorukitel)			Artriit, kaltsinoos (sidemete ja kõõluste kaltsifikatsioon), epifüüsi enneaegne sulgumine, eksostoos, (hüperostoos), luutiheduse vähenemine, tendoniit	Rabdomüolüüs, sakroiliit
<b>Neerude ja kuseteede häired</b>				Glomerulonefriit	Uretriit
<b>Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired</b>					Seksuaalfunktsiooni häired, sealhulgas erektsioonihäired ja libiido langus, günekomastia, vulvovaginaalne kuivus
<b>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</b>				Granulatsioonkude (suurenenud teke), üldine halb enesetunne	
<b>Uuringud</b>	Vere triglütseriidide sisalduse tõus, kõrge tihedusega lipoproteiini langus	Vere kolesterooli-sisalduse tõus, vere glükoosi-sisalduse tõus, hematuuria, proteinuuria		Vere kreatiinfosfokinaasi tõus	

\*ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada [www.ravimiamet.ee](http://www.ravimiamet.ee) kaudu.

## 4.9 Üleannustamine

Isotretinoiin on A-vitamiini derivaat. Kuigi isotretinoiini äge toksilisus on madal, võivad juhuslikul üleannustamisel tekkida A-hüpervitamiinose sümptomid. A-vitamiini 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. Eeldatavalt 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 täpne toimemehhanism ei ole lõplikult kindlaks tehtud, kuid on teada, et raskekujulise akne kliinilises pildis täheldatud paranemine on seotud rasunäärmete aktiivsuse pärssimisega ja histoloogiliselt tõestatud suuruse vähenemisega. Isotretinoiinil on ka tõestatud naha põletikuvastane toime.

#### Kliiniline efektiivsus ja ohutus

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 kreatininsatsiooniprotsessi. Kuna rasu soodustab *Propionibacterium acnes*'e kasvu, vähendab rasu tootmist ja koloniseerimist 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 kudesse. Isotretinoiini kontsentratsioonid epidermises on poole võrra madalamad kontsentratsioonidest seerumis. Isotretinoiini kontsentratsioon plasmal on ligikaudu 1,7 korda suurem kui täisveres, sest isotretinoiin tungib erütrotsüütidesse vähesel määral.

#### Biotransformatsioon

Isotretinoiini suukaudsel manustamisel on plasmast määratud kolm põhimetaboliiti: 4-oksoisotretinoiin, tretinoiin (*all-trans*-retiinhape) ja 4-okso-tretinoiin. Nende metaboliitide bioloogiline aktiivsus on tõestatud mitmetes *in vitro* katsetes. Kliinilises uuringus on demonstreeritud, et 4-oksoisotretinoiin 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 on püsikontsentratsiooni seisundis on 2,5 korda suurem kui isotretinoiinil.

Kuna isotretinoiin ja tretinoiin (*all-trans*-retiinhape) metaboliseeritakse vastupidiselt (st on 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 inimesel. 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 leiti uriinist ja väljaheitest võrdsetes kogustes ravimit. Isotretinoiini suu kaudu manustamisel aknega patsientidele on muutumatu 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 isotretinoiinravi lõppu.

#### **Maksakahjustus**

Kuna isotretinoiini farmakokineetikast maksapuudulikkuse korral ei ole piisavalt informatsiooni, siis nendele patsientidele on ravim vastunäidustatud.

#### **Neerukahjustus**

Neerupuudulikus ei vähenda oluliselt isotretinoiini või 4-okso-isotretinoiini plasmakliirensit.

### **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

#### **Akuutne toksilisus**

Isotretinoiini suukaudne akuutne toksilisus määrati erinevatel loomaliikidel. LD50 on küülikutel ligikaudu 2 000 mg/kg, hiirtel ligikaudu 3 000 mg/kg ja rottidel üle 4 000 mg/kg.

#### **Korduvtoksilisus**

Rottidega läbiviidud pikaajalises uuringus 2 aasta jooksul (isotretinoiini annusega 2, 8 ja 32 mg/kg ööpäevas) ilmses kõige suurema annuse grupis osaline karvakadu ja plasma suurenenud triglütseriidide sisaldus. Isotretinoiini kõrvaltoimete spekter närilistel meenutab A-vitamiini oma, kuid ei sisalda kudede ja organite ulatuslikku kaltsifikatsiooni, mida on täheldatud rottidel A-vitamiini puhul. A-vitamiini puhul täheldatud maksarakkude muutusi isotretinoiiniga ei teki. Kõik A-hüpervitaminoosi sündroomi korral täheldatud kõrvaltoimed olid pärast isotretinoiini ärajätmist spontaanselt pöörduvad. Isegi halvas üldseisundis katseloomad taastusid suurel määral 1...2 nädalaga.

#### **Teratogeensus**

Nagu kõigi A-vitamiini 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).

#### **Mutageensus**

Isotretinoiini ei ole vastavalt *in vitro* või *in vivo* loomakatsetes näidanud mutageenset toimet.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

*all-rac*-alfa-tokoferüülatsetaat

hüdrogeenitud taimne õli (tüüp II)  
hüdrogeenitud sojaõli  
kollane mesilasvaha  
rafineeritud sojaõli  
želatiin  
glütserool  
osaliselt dehüdreeritud vedel sorbitool  
titaandioksiid (E171)  
puhastatud vesi  
päikeseloojangukollane FCF (E110)

## **6.2 Sobimatus**

Ei kohaldata.

## **6.3 Kõlblikkusaeg**

3 aastat

## **6.4 Säilitamise eritingimused**

Hoida temperatuuril kuni 25 °C. Hoida originaalpakendis ja blisterpakend välispakendis, valguse eest kaitstult.

## **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

Blistrid oranžist PVC/TE/PVdC/alumiiniumfooliumist.

Pakendi suurused: 30, 50, 60 ja 100 kapslit.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

## **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks**

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele. Kasutamata jäänud kapslid tagastada apteeki.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

Laboratoires Bailleul S.A.  
10-12 Avenue Pasteur  
L-2310 Luxembourg  
Luksemburg

## **8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

1058322

## **9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 05.04.2022

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Detsember 2022