

## 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

Roaccutane 10 mg, pehmekapslid

Roaccutane 20 mg, pehmekapslid

### 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks pehmekapsel sisaldab 10 mg või 20 mg isotretinoiini.

INN. *Isotretinoinum*

Tedaolevat toimet omavad abiained:

Sisaldab sojaõli (rafineeritud, hüdrogeenitud ja osaliselt hüdrogeenitud) ja sorbitooli.

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

Annustamine

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 isotretinoiini raviga seotud riskidest ja jälgimise nõuetest.

Kapsleid tuleb võtta koos toiduga üks või kaks korda ööpäevas.

*Lapsed*

Roaccutane'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. 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 koguanusega. Kuna akne paranemine jätkub kuni kaheksa nädalat pärast ravi lõpetamist, ei tohiks ravi enne selle perioodi lõppu korrata.

### *Neerukahjustus*

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).

### *Talumatusena 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 raseduse ennetusprogrammi tingimused (vt lõik 4.4).

Isotretinoiin on vastunäidustatud ka patsientidel, kellel esineb ülitundlikkus isotretinoiini või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine suhtes. Roaccutane 10 mg ja 20 mg sisaldavad rafineeritud 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-hüpervitaminoos
- samaaegne ravi tetratsükliinidega (vt lõik 4.5)

## **4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

### **Teratogeensed toimed**

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

### **Roaccutane on rangelt vastunäidustatud:**

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

## ***Raseduse ennetusprogramm***

### See ravimpreparaat on TERATOGEENNE

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

- Patsiendil 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 „Näidustused“).
- Raseduse võimalikkust peab hindama kõigil naispatsientidel.
- Patsient mõistab teratogeensuse riski.
- Patsient mõistab igakuise 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 kasutamisega kaasnevaid riske ja ettevaatusabinõude rakendamise vajadust.

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

Arst peab olema veendunud, et:

- Patsient täidab ülaltoodud rasestumisest hoidumise tingimusi, sh kinnitab, et patsient 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 ravitud naine rasestub, siis 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 väärarendite 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 ei ole pädev sellist nõua andma, siis tuleb patsient suunata vastava tervishoiutöötaja juurde.

Miimumnõudena 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 isotretinoiiniga, 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 praktikat, on soovitatav teha 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 jälgimise 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 jälgimise tingimustes läbi viidavate igakuiste korduvate rasedusuuringute tegemise vajadus sõltub kohalikest praktikast, võttes arvesse patsiendi seksuaalset aktiivsust, viimase aja menstruaaltsükli iseloomu (ebatavalised menstruatsioonid, vahelejäädud 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 väljakirjutamise ja väljastamise piirangud**

Roaccutane väljakirjutamine fertiilses eas naistele peab ideaaljuhul piirduma 30-päevase ravikuuriga, et võimaldada regulaarset järelkontrolli, sh rasedusuuringute tegemist ja jälgimist. Ideaaljuhul võiks rasedusuuring ning Roaccutane uue retsepti kirjutamine ja väljastamine toimuda samal päeval.

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 Roaccutane'ga, ei ole piisavalt suur, et see võiks põhjustada Roaccutane teratogeenseid toimeid. Meessoost patsientidele tuleb rõhutada, et nad ei tohi oma ravimit jagada kellegi teisega, eriti naissoost isikutega.

### **Täiendavad ettevaatusabinõud**

Patsientidele tuleb öelda, 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 isotretinoiiniga anda doonoritena verd, sest rasedal vereülekande retsiendil võib esineda loote kahjustuse risk.

### **Koolitusmaterjal**

Selleks, et aidata ravimit määravatel arstidel, apteekritel ja patsientidel vältida loote kokkupuudet isotretinoiiniga, koostab müügiloa hoidja koolitusmaterjali, et kinnistada hoiatusi isotretinoiini 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**

Isotretioniiniga 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 isotretioniiniga 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.

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 eksfoliativsete 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.

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.

## 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.

## 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.

### 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 ravi korral väga suurte annustega. Annused, ravi kestus ja kumulatiivne koguannus 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 analüüsides 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 neerupuudlikkusega 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 ileiit). Raske (hemorraagilise) kõhulahtisusega patsiendid peavad ravi isotretinoiiniga otsekohe katkestama.

### 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.

### Abiained

Ravim sisaldab 2,00 mg kuni 3,05 mg sorbitooli ühes 10 mg kapslis.

Ravim sisaldab 3,20 mg kuni 4,86 mg sorbitooli ühes 20 mg kapslis.

Tuleb arvestada sorbitooli (või fruktoosi) sisaldavate ravimite ja toiduga saadava sorbitooli (või fruktoosi) samaaegsel kasutamisel tekkiva liittoimega.

Suukaudsetes ravimites sisalduv sorbitool võib mõjutada teiste samaaegselt suu kaudu manustatavate ravimite biosaadavust.

#### 4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

A-vitamiini 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 suureneda paikne ärritatus (lõik 4.4).

#### 4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

##### Rasedus

**Rasedus on isotretinoiini 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 isotretinoiini 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 (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 aborti 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 Roaccutane 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

Roaccutane võib mõjutada autojuhtimise ja masinatega töötamise võimet.

Ravi ajal isotretinoiiniga 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 käsitsemisel ettevaatlik.

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

## 4.8 Kõrvaltoimed

### Ohutusandmete kokkuvõte

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).

### Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Järgnevas tabelis toodud kõrvaltoimete esinemissagedus arvatati 824 patsiendi kohta saadud kliiniliste uuringute koguandmete ja turuletulekujärgsete andmete põhjal. Kõrvaltoimed on allpool loetletud MedDRA organsüsteemi klassi ja esinemissageduse kategooriate järgi. Esinemissageduse kategooriad on määratletud kui väga sage ( $\geq 1/10$ ), sage ( $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ ), aeg-ajalt ( $\geq 1/1000$  kuni  $< 1/100$ ), harv ( $\geq 1/10\ 000$  kuni  $< 1/1000$ ), 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.

**Tabel 1 Isotretinoiiniga ravitud patsientidel esinenud kõrvaltoimete loetelu tabelina**

Organsüsteemi klass	Väga sage	Sage	Harv	Väga harv	Teadmata*
<b>Infektsioonid</b>				Grampositiivsed (mukokutaansed) bakteriaalsed infektsioonid	
<b>Vere ja lümfisüsteemi häired</b>	Trombotsütopeenia, aneemia, trombotsütoos, erütrotsüütide settimise 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, kalduvus agressiivsusele, ärevus, meeleolu muutused	Suitsiid, suitsiidikatse, suitsiidimõtted, psühhootilised häired, ebatavaline käitumine	
<b>Närvisüsteemi häired</b>		Peavalu		Healoomuline koljusisese rõhu tõus, krampid, unisus, pearinglus	
<b>Silma kahjustused</b>	Blefariit, konjunktiviit, kuiva silma sündroom, silma ärritus			Papillödeem (kui healoomulise koljusisese rõhu tõusu tunnus), katarakt,	



Organsüsteemi klass	Väga sage	Sage	Harv	Väga harv	Teadmata*
				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>		Nasofarüingit, ninaverejooks, ninalimaskesta kuivus		Bronhospasm (eriti astmaga patsientidel), hääle kähisemine	
<b>Seedetrakti häired</b>				Põletikuline soolehaigus, koliit, ileit, pankreatiit, seedetrakti verejooks, hemorraagiline kõhulahtisus, iiveldus, kurgu kuivus (vt lõik 4.4)	
<b>Maksa ja sapiteede häired</b>	Transaminaaside aktiivsuse suurenemine (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, püogeenne granuloom, naha hüperpigmentatsioon, liighigistamine	Multiformne erüteem, Stevensi-Johnsoni sündroom, toksiline epidermaalne nekrolüüs
<b>Lihaste, luustiku ja sidekoe</b>	Artralgia, müalgia, seljavalu			Artriit, kaltsinoos (sidemete ja	Rabdomüolüüs

Organsüsteemi klass	Väga sage	Sage	Harv	Väga harv	Teadmata*
<b>kahjustused</b>	(eriti lastel ja noorukitel)			kõõluste kaltsifikatsioon), epifüüsi enneaegne sulgumine, eksostoos, (hüperostoos), luutiheduse vähenemine, tendoniit	
<b>Neerude ja kuseteede häired</b>				Glomerulonefriit	
<b>Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired</b>					Seksuaalfunktsiooni häired, sealhulgas erektsiooni-häired 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 suurenemine, kõrge tihedusega lipoproteiini (HDL) langus	Vere kolesterooli-sisalduse suurenemine, vere glükoosi-sisalduse suurenemine, hematuuria, proteiinuuria		Vere kreatiinfosfokinaasi sisalduse suurenemine	

\* 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-hüpervitamiinooosi sümptomid. A-vitamiini ägeda toksilisuse sümptomite hulka kuuluvad tugev peavalu, iiveldus või oksendamine, unisus, ärritus 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. 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 kreatinisisaldust. Kuna rasu soodustab *Propionibacterium acnes*'e kasvu, vähendab rasu tootmist ja seega 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.

#### Biotransformatsioon

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 plasmas). Ülejäänud metaboliitide hulka kuuluvad konjugeeritud glükuroniidid. Põhimetaboliit on 4-okso-isotretinoiin, mille kontsentratsioon plasmas püsikontsentratsiooni seisundis on 2,5 korda suurem kui isotretinoiinil.

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 väljaheitest 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.

#### Maksakahjustus

Isotretinoiini farmakokineetikast maksapuudulikkuse korral ei ole piisavalt informatsiooni, kuna 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 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 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

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

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

#### Kapsli sisu:

Kollane mesilasvaha

Rafineeritud sojaõli

Hüdrogeenitud sojaõli

Osaliselt hüdrogeenitud sojaõli

#### Kapsli kest:

Želatiin;

Glütserool 85%;

Karion 83, sisaldab sorbitooli (E420), mannitooli, hüdrogeenitud hüdrolüüstärklist;  
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**

Hoida temperatuuril kuni 25°C.

Hoida originaalpakendis. Hoida blister välispakendis, niiskuse ja valguse eest kaitstult.

## **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

Duplex (PVC/PVDC)-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  
Lõdtsa 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**

november 2020