

 18. december 2024

**PRODUKTRESUMÉ**

 **for**

**Isotracin, bløde kapsler**

**0. D.SP.NR.**

31581

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Isotracin

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Isotracin 10 mg: hver blød kapsel indeholder 10 mg isotretinoin.

Isotracin 20 mg: hver blød kapsel indeholder 20 mg isotretinoin.

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på:

Hver 10 mg blød kapsel indeholder:

* cirka 147 mg sojaolie [renset sojaolie, hydrogeneret sojaolie og hydrogeneret vegetabilsk olie (sojaolie, type II)]
* op til 5 mg sorbitol og
* mindre end 1 mg ponceau red 4R (cochenillerød A) (E124).

Hver 20 mg blød kapsel indeholder:

* cirka 294 mg sojaolie [renset sojaolie, hydrogeneret sojaolie og hydrogeneret vegetabilsk olie (sojaolie, type II)]
* op til 7 mg sorbitol og
* mindre end 1 mg sunset yellow FCF (Orange Yellow S) (E110).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Bløde kapsler

Isotracin 10 mg: lilla, ovale, bløde kapsler i størrelse 3. Kapslen har en længde på ca. 11,1 mm og en bredde på ca. 6,8 mm.

Isotracin 20 mg: offwhite til cremefarvede, ovale, bløde kapsler i størrelse 6. Kapslen har en længde på ca. 13,8 mm og en bredde på ca. 8,1 mm.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Svære former for acne (såsom nodulær acne eller acne conglobata eller acne med risiko for permanent ardannelse), der er resistent over for relevant standardbehandling med systemiske antibakterielle midler og topisk behandling.

**4.2 Dosering og administration**

Dosering

Isotracin bør kun ordineres af eller under supervision af en læge, der har erfaring i brug af systemiske retinoider til behandling af svær acne og til fulde forstår risiciene ved isotretinoinbehandling og kravene til monitorering.

Kapslerne bør tages sammen med mad én eller to gange dagligt.

*Pædiatrisk population*

Isotracin bør ikke anvendes til behandling af præpubertær acne og er frarådet til børn under 12 år på grund af manglende data om virkning og sikkerhed.

*Voksne, herunder unge og ældre:*

Isotretinoinbehandling bør startes med en dosis på 0,5 mg/kg dagligt. Det terapeutiske respons på isotretinoin og nogle af bivirkningerne er dosisafhængige og varierer fra patient til patient. Derfor bør der udføres individuel dosisjustering under behandlingen. Dosis ligger i området 0,5-1,0 mg/kg dagligt hos de fleste patienter.

Langsigtede remissions- og recidivrater er tættere relateret til den totale administrerede dosis end til behandlingsvarigheden eller den daglige dosis. Det er påvist, at der ikke kan forventes nogen betydelig yderligere gavnlig virkning efter en kumulativ behandlingsdosis på 120-150 mg/kg. Behandlingsvarigheden afhænger af den individuelle daglige dosis. En behandlingsserie på 16-24 uger er normalt nok til at opnå remission.

Hos de fleste patienter opnås der komplet remission af acne med en enkelt behandlingsserie. I tilfælde af bekræftet recidiv kan det overvejes at give endnu en behandlingsserie med isotretinoin i samme daglige dosis og kumulative behandlingsdosis. Da der kan ses yderligere forbedring af acne op til 8 uger efter seponering af behandlingen, bør det tidligst overvejes at give endnu en behandlingsserie efter denne periode.

*Patienter med nedsat nyrefunktion*

Behandlingen bør startes med en lavere dosis (f.eks. 10 mg/dag) hos patienter med nedsat nyrefunktion. Herefter bør dosis øges til højst 1 mg/kg/dag, eller indtil patienten får den højeste tolererede dosis (se pkt. 4.4).

*Patienter med intolerans*

Hos patienter, der udviser svær intolerans over for den anbefalede dosis, kan behandlingen fortsættes med en lavere dosis. Dette medfører en længere behandlingsvarighed og en større risiko for recidiv. For at opnå den største mulige virkning hos sådanne patienter bør doseringen normalt fortsættes med den højeste tolererede dosis.

Administration

Oral anvendelse.

**4.3 Kontraindikationer**

Isotracin er kontraindiceret hos kvinder, der er gravide eller ammer (se pkt. 4.6).

Isotracin er kontraindiceret hos kvinder i den fertile alder, medmindre alle betingelserne i "Programmet til svangerskabsforebyggelse" er opfyldt (se pkt. 4.4).

Isotracin er også kontraindiceret hos patienter med overfølsomhed over for isotretinoin eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1. Isotracin indeholder renset sojaolie, hydrogeneret vegetabilsk olie og hydrogeneret sojaolie. Isotracin er derfor kontraindiceret hos patienter, der er allergiske over for jordnødder eller soja.

Isotracin er desuden kontraindiceret hos patienter

* Med nedsat leverfunktion
* Med markant forhøjede blodlipidværdier
* Med hypervitaminose A
* I samtidig behandling med tetracykliner (se pkt. 4.5)

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

**Teratogene virkninger**

Isotracin er et kraftigt humant teratogen, der inducerer en høj frekvens af alvorlige og livstruende fødselsdefekter.

**Isotracin er strengt kontraindiceret hos:**

- Gravide kvinder

- Fertile kvinder, medmindre alle betingelser i svangerskabsforebyggelsesprogrammet opfyldes.

**Svangerskabsforebyggelsesprogram**

Dette lægemiddel er TERATOGENT.

Isotracin er kontraindiceret hos fertile kvinder, medmindre alle nedenstående betingelser i svangerskabsforebyggelsesprogrammet opfyldes:

* Hun har svær acne (såsom nodulær acne eller acne conglobata eller acne med risiko for permanent ardannelse), som er resistent over for relevant standardbehandling med systemiske antibakterielle midler og topisk behandling (se pkt. 4.1).
* Muligheden for graviditet skal vurderes for alle kvindelige patienter.
* Hun forstår den teratogene risiko.
* Hun forstår behovet for en streng månedlig opfølgning.
* Hun forstår og accepterer behovet for effektiv prævention, uden afbrydelse, 1 måned før behandlingen påbegyndes, igennem hele behandlingsforløbet og i 1 måned efter behandlingens afslutning. Der bør anvendes mindst en meget effektiv præventionsmetode (dvs. en brugeruafhængig forn) eller to komplementære brugerafhængige former for prævention.
* Individuelle forhold bør vurderes i hvert tilfælde, når der vælges præventionsmetode ved at involvere patienten i diskussionen, for at sikre hendes engagement og overholdelse af de valgte foranstaltninger.
* Selv om hun har amenoré, skal hun følge alle råd om effektiv prævention.
* Hun er informeret og forstår de mulige konsekvenser af graviditet og behovet for øjeblikkelig konsultation, hvis der er risiko for graviditet, eller hvis hun måske er gravid.
* Hun forstår behovet og accepterer at gennemgå regelmæssige graviditetstests før, helst månedligt under behandlingen og 1 måned efter ophør af behandlingen.
* Hun har bekræftet, at hun har forstået de risici og de nødvendige forholdsregler, der er i forbindelse med brugen af isotretinoin.

Disse betingelser vedrører også kvinder, der ikke aktuelt er seksuelt aktive, medmindre ordinerende læge mener, at der er overbevisende grunde til at indikere, at der ikke er nogen risiko for graviditet.

Ordinerende læge skal sikre at

* Patienten overholder betingelserne for graviditetsforebyggelse som nævnt ovenfor, herunder bekræftelse på, at hun har et tilstrækkeligt forståelsesniveau.
* Patienten har bekræftet ovennævnte betingelser.
* Patienten forstår, at hun konsekvent og korrekt skal anvende en yderst effektiv præventionsmetode (dvs. en brugeruafhængig form) eller to komplementære brugerafhængige former for prævention, i mindst 1 måned før behandlingen påbegyndes og fortsætte med at anvende effektiv prævention i hele behandlingsperioden og i mindst 1 måned efter ophør af behandlingen.
* Der skal foreligge negative graviditetstestresultater før, under og 1 måned efter behandlingens afslutning. Dato og resultater af graviditetstest skal dokumenteres.

Hvis der opstår graviditet hos en kvinde, der behandles med Isotracin, skal behandlingen stoppes, og patienten skal henvises til en læge, der er specialiseret i eller har erfaring med teratologi, til vurdering og rådgivning.

Hvis graviditet opstår efter behandlingens ophør, er der risiko for alvorlig og kritisk misdannelse af fosteret. Denne risiko fortsætter, indtil produktet er fuldstændigt elimineret, hvilket er inden for en måned efter afslutningen af behandlingen.

**Prævention**

Kvindelige patienter skal have omfattende information om graviditetsforebyggelse og bør henvises til præventionsrådgivning, hvis de ikke bruger effektiv prævention. Hvis den ordinerende læge ikke er i stand til at give sådanne oplysninger, skal patienten henvises til relevant sundhedspersonale.

Som et minimumskrav skal fertile kvindelige patienter anvende mindst én meget effektiv præventionsmetode (dvs. en brugeruafhængig form) eller to komplementære brugerafhængige former for prævention. Der skal anvendes prævention i mindst 1 måned før behandlingen påbegyndes, under hele behandlingen, og der fortsættes i mindst 1 måned efter behandling med isotretinoin er ophørt, selv hos patienter med amenoré.

Individuelle forhold bør vurderes i hvert tilfælde, når der vælges præventionsmetode, ved at involvere patienten i diskussionen, for at sikre hendes engagement og overholdelse af de valgte foranstaltninger.

**Graviditetstestning**

I henhold til lokal praksis anbefales det at foretage medicinsk overvågede graviditetstests med en sensitivitet på mindst 25 mIE/ml som følger.

*Før behandling påbegyndes*

Patienten bør få foretaget en medicinsk overvåget graviditetstest mindst en måned efter, at patienten er begyndt at bruge prævention og kort tid (helst få dage) før den første recept. Denne test skal sikre, at patienten ikke er gravid, når hun begynder behandling med isotretinoin.

*Opfølgende besøg*

Der skal aftales opfølgende besøg med jævne mellemrum, helst månedligt. Behovet for gentagne medicinsk overvågede graviditetstests hver måned bør bestemmes i henhold til lokal praksis, herunder overvejelse af patientens seksuelle aktivitet, nylig menstruationshistorik (unormale menstruationer, udeblevne menstruationer eller amenoré) og præventionsmetode. Hvis indikeret, bør opfølgende graviditetstests foretages på dagen, hvor lægemidlet ordineres eller i de 3 dage forud for besøget hos ordinerende læge.

*Behandlingsafslutning*

1 måned efter endt behandling skal kvinder få foretaget en endelig graviditetstest.

**Restriktioner for receptudskrivning og udlevering**

Fertile kvinder bør ideelt set kun få ordineret Isotracin til 30 dage for at understøtte regelmæssig opfølgning, herunder graviditetstest og overvågning. Ideelt set bør graviditetstest, udstedelse af recept og udlevering af Isotracin ske samme dag.

Denne månedlige opfølgning vil gøre det muligt at sikre, at regelmæssig graviditetstestning og overvågning udføres, og at patienten ikke er gravid, før hun får den næste omgang medicin.

**Mandlige patienter**

De tilgængelige data tyder på, at niveauet af den kvindelige eksponering over for sæden hos patienter, der får Isotracin, ikke er tilstrækkelig stor til at være forbundet med Isotracins teratogene virkninger. Mandlige patienter skal mindes om, at de ikke må dele deres medicin med nogen, slet ikke kvinder.

**Yderligere sikkerhedsforanstaltninger**

Patienter bør oplyses om aldrig at give dette lægemiddel til en anden person og at returnere eventuelle ubrugte kapsler til apotekspersonalet ved behandlingens afslutning.

Patienter bør ikke donere blod under behandlingen og i 1 måned efter seponering af isotretinoin på grund af den potentielle risiko for fosteret hos en gravid transfusionsmodtager.

**Undervisningsmateriale**

For at hjælpe de ordinerende læger, apotekspersonale og patienter med at undgå at udsætte fosteret for isotretinoin vil indehaveren af markedsføringstilladelsen levere undervisningsmateriale for at forstærke advarslerne om de teratogene virkninger af isotretinoin, rådgive om prævention før behandlingen startes og give vejledning om behovet for graviditetstests.

Alle patienter - både mænd og kvinder - skal modtage fuldstændige oplysninger af lægen om den teratogene risiko og de strenge foranstaltninger til forebyggelse af graviditet som beskrevet i svangerskabsforebyggelsesprogrammet.

***Psykiske forstyrrelser***

Der er rapporteret om depression, forværring af depression, angst, aggressive tendenser, humørsvingninger, psykotiske symptomer, og meget sjældent selvmordstanker, selvmordsforsøg og selvmord hos patienter behandlet med isotretinoin (se pkt. 4.8). Der skal udvises særlig forsigtighed hos patienter med tidligere depression, og alle patienter skal overvåges for tegn på depression og om nødvendigt henvises til passende behandling. Seponering af isotretinoin kan dog være utilstrækkelig til at lindre symptomer, og derfor kan yderligere psykiatrisk eller psykologisk vurdering være nødvendig.

Opmærksomhed udvist af familie eller venner kan være nyttig i opdagelsen af forringelse af den psykiske tilstand.

***Hud og subkutane væv***

Undertiden ses der akut forværring af acne i den indledende periode, men det forsvinder ved fortsat behandling, som regel i løbet af 7-10 dage, og det er som regel ikke nødvendigt at justere dosis.

Eksponering for stærkt sollys og UV-stråler bør undgås. Om nødvendigt bør der anvendes solbeskyttelse med høj beskyttelsesfaktor, som minimum SPF 15.

Aggressiv kemisk hudslibning og kutan laserbehandling bør undgås hos isotretinoinbehandlede patienter i en periode på 5-6 måneder efter afslutning af behandlingen, da det indebærer en risiko for hypertrofisk ardannelse i atypiske områder og i sjældnere tilfælde post-inflammatorisk hyper- eller hypopigmentering i de behandlede områder. Hårfjerning med voks bør undgås hos isotretinoinbehandlede patienter i en periode på mindst 6 måneder efter behandlingen, da det indebærer en risiko for afrivning af epidermis.

Samtidig administration af isotretinoin og topiske keratolytika eller eksfoliative midler mod acne bør undgås, da det kan øge lokal irritation (se pkt. 4.5).

Patienterne bør rådes til at anvende en fugtgivende salve eller creme og læbepomade fra starten af behandlingen, eftersom Isotracin sandsynligvis vil forårsage tør hud og tørre læber.

Efter markedsføringen er der rapporteret om svære hudreaktioner (f.eks. Erythema multiforme (EM), Stevens-Johnsons syndrom (SJS) og toksisk epidermal nekrolyse (TEN) i forbindelse med brug af isotretinoin. Da det kan være svært at skelne mellem sådanne hændelser og andre hudreaktioner, som kan forekomme (se pkt. 4.8), bør patienterne informeres og tegnene og symptomerne og monitoreres tæt for svære hudreaktioner. Behandlingen med isotretinoin bør seponeres, hvis der er mistanke om en svær hudreaktion.

***Allergiske reaktioner***

Der er i sjældne tilfælde rapporteret om anafylaktiske reaktioner, undertiden efter forudgående topisk eksponering for retinoider. Der er i sjældne tilfælde rapporteret om allergiske kutane reaktioner. Der er rapporteret om alvorlige tilfælde af allergisk vasculitis, ofte med purpura (blå mærker og røde pletter) på ekstremiteter og ekstrakutan involvering. Svære allergiske reaktioner kræver afbrydelse af behandlingen og nøje monitorering.

**Isotracin 10 mg: Ponceau 4R (cochenillerød A).** Kan medføre allergiske reaktioner.

**Isotracin 20 mg: Sunset yellow FCF (Orange Yellow S).** Kan medføre allergiske reaktioner.

***Øjne***

Tørre øjne, uklarheder i cornea, nedsat nattesyn og keratitis forsvinder som regel efter seponering af behandlingen. Der er rapporteret tilfælde af tørre øjne, som ikke forsvinder efter seponering af behandling. Tørre øjne kan afhjælpes med en smørende øjensalve eller et tåreerstatningspræparat. Der kan opstå intolerans over for kontaktlinser, så patienten bliver nødt til at bruge briller under behandlingen.

Der er også rapporteret om nedsat nattesyn, som i nogle tilfælde indtrådte pludseligt (se pkt. 4.7). Patienter, der oplever synsproblemer, bør henvises til en oftalmolog. Det kan være nødvendigt at seponere Isotracin.

***Knogler, led, muskler og bindevæv***

Der er rapporteret om myalgi, artralgi og øgede serumværdier af kreatinfosfokinase hos patienter, der fik isotretinoin, især hos patienter, der dyrkede intens motion (se pkt. 4.8). I nogle tilfælde kan dette progrediere til potentielt livstruende rabdomyolyse.

Der er set knogleforandringer, herunder præmatur lukning af epifyseskiverne, hyperostose og forkalkning af sener og ledbånd efter adskillige års administration af meget høje doser til behandling af keratiniseringsforstyrrelser. Dosisniveauet, behandlingsvarigheden og den totale kumulative dosis hos disse patienter var generelt langt højere end anbefalet til behandling af acne.

Sacroiliitis er blevet rapporteret hos patienter behandlet med isotretinoin. For at skelne sacroiliitis fra andre årsager til rygsmerter i patienter med tegn på sacroiliitis, kan yderligere evaluering være nødvendig, herunder MR-scanning. I sager rapporteret efter markedsføring forbedredes sacroiliitis efter seponering af Isotracin og passende behandling.

***Benign intrakraniel hypertension***

Der er rapporteret om benign intrakraniel hypertension, som i nogle tilfælde forekom ved samtidig brug af tetracykliner (se pkt. 4.3 og 4.5). Tegn og symptomer på benign intrakraniel hypertension omfatter hovedpine, kvalme og opkastning, synsforstyrrelser og papilødem. Isotracin bør straks seponeres hos patienter, der udvikler benign intrakraniel hypertension.

***Lever og galdeveje***

Leverenzymer bør kontrolleres inden behandlingen, 1 måned efter opstart af behandlingen og herefter med 3 måneders mellemrum, medmindre der er klinisk indikation for hyppigere monitorering. Der er rapporteret om forbigående og reversible stigninger i levertransaminaser. I mange tilfælde lå disse forandringer inden for normalområdet, og værdierne vendte tilbage til baselineniveauet i løbet af behandlingen. I tilfælde af persisterende, klinisk relevant stigning i transaminaseniveauet bør det imidlertid overvejes at reducere dosis eller seponere behandlingen.

***Nedsat nyrefunktion***

Nedsat nyrefunktion og nyresvigt påvirker ikke farmakokinetikken af isotretinoin. Isotracin kan derfor gives til patienter med nedsat nyrefunktion. Det anbefales dog, at patienterne starter med en lavere dosis og titreres op til den maksimale tolererede dosis (se pkt. 4.2).

***Lipidmetabolisme***

Serumlipider (fasteværdier) bør kontrolleres inden behandlingen, 1 måned efter opstart af behandlingen og herefter med 3 måneders mellemrum, medmindre der er klinisk indikation for hyppigere monitorering. Forhøjede serumlipidværdier vender som regel tilbage til normalniveauet ved dosisreduktion eller seponering af behandlingen og kan også respondere på kostregulerende tiltag.

Isotretinoin er blevet forbundet med øgede plasmatriglyceridniveauer. Isotracin bør seponeres, hvis det ikke er muligt at holde hypertriglyceridæmi på et acceptabelt niveau, eller hvis der opstår symptomer på pancreatitis (se pkt. 4.8). Niveauer over 800 mg/dl eller 9 mmol/l er undertiden forbundet med akut pancreatitis, som kan være dødelig.

***Mave-tarm-kanalen***

Isotretinoin er blevet forbundet med inflammatorisk tarmsygdom (inklusive Crohns sygdom) hos patienter uden gastrointestinale forstyrrelser i anamnesen. Isotracin bør omgående seponeres hos patienter, der får svær (blodig) diarré.

***Fructoseintolerans***

Isotracin indeholder sorbitol. Patienter med hereditær fructoseintolerans (HFI) bør ikke tage dette lægemiddel.

***Højrisikopatienter***

Hos patienter med diabetes, adipositas, alkoholisme eller lipidmetabolismeforstyrrelser, der er i behandling med Isotracin, kan det være nødvendigt med hyppigere kontrol af serumværdien af lipider og/eller blodglucose. Der er rapporteret om forhøjet fastende blodsukker, og der er diagnosticeret nye tilfælde af diabetes under behandling med isotretinoin.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Samtidig brug af vitamin A bør undgås, da der er risiko for udvikling af hypervitaminose A.

Der er indberettet tilfælde af benign intrakraniel hypertension (pseudotumor cerebri) ved samtidig brug af isotretinoin og tetracykliner. Samtidig brug af tetracykliner skal derfor undgås (se pkt. 4.3 og pkt. 4.4).

Samtidig administration af isotretinoin og topiske keratolytika eller eksfoliative midler mod acne bør undgås, da det kan øge lokal irritation (se pkt. 4.4).

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet:

|  |
| --- |
| **Graviditet udgør en absolut kontraindikation for behandling med Isotracin (se pkt. 4.3). Kvinder i den fertile alder skal anvende sikker kontraception, 1 måned før behandlingen påbegyndes, under behandlingen og i op til én måned efter behandlingen. Hvis en kvinde bliver gravid under behandlingen med Isotracin eller inden for en måned efter afslutning af behandlingen til trods for forholdsreglerne, er der stor risiko for meget svære og alvorlige fostermisdannelser.** |

Fostermisdannelser i forbindelse med eksponering for isotretinoin omfatter abnormiteter i centralnervesystemet (hydrocephalus, misdannelser/abnormiteter i cerebellum, mikrocephalus), facial dysmorfi, ganespalte, abnormiteter i ydre øre (manglende ydre øre, små eller manglende ydre øregange), abnormiteter i øjet (mikroftalmi), kardiovaskulære abnormiteter (konotrunkale misdannelser såsom Fallots tetralogi, transposition af de store kar, septumdefekter), abnormiteter i thymuskirtlen og abnormiteter i biskjoldbruskkirtlerne. Der er også en øget forekomst af spontan abort.

Hvis en kvinde i behandling med isotretinoin bliver gravid, skal behandlingen stoppes, og patienten skal henvises til vurdering og rådgivning hos en læge med speciale eller erfaring i teratologi.

Amning:

Isotretinoin er højlipofilt, og derfor udskilles isotretinoin med stor sandsynlighed i human mælk. Som følge af risikoen for bivirkninger hos børn, der bliver eksponeret via modermælken, er isotretinoin kontraindiceret hos kvinder, der ammer (se pkt. 4.3).

Fertilitet:

Brug af isotretinoin i terapeutiske doser hos mænd påvirker ikke antallet af sædceller eller deres motilitet eller morfologi og indebærer ingen risiko for embryodannelsen og -udviklingen.

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Isotracin kan påvirke evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

Der har været en række tilfælde med nedsat nattesyn under behandling med isotretinoin, som i sjældne tilfælde har varet ved efter behandlingen (se pkt. 4.4 og 4.8). Hos nogle af patienterne indtrådte det pludseligt, og derfor bør patienter informeres om dette potentielle problem og instrueres i at udvise forsigtighed, når de fører motorkøretøj eller betjener maskiner.

Der er i meget sjældne tilfælde rapporteret om døsighed, svimmelhed og synsforstyrrelser. Patienterne skal instrueres i, at de i tilfælde af sådanne symptomer bør undlade at føre motorkøretøj, betjene maskiner og deltage i andre aktiviteter, der kan udsætte dem selv eller andre for fare

**4.8 Bivirkninger**

Nogle af de bivirkninger, der er forbundet med brug af isotretinoin, er dosisrelaterede. Bivirkningerne er som regel reversible ved dosisændring eller seponering af behandlingen, men visse bivirkninger kan vare ved efter ophør af behandlingen. Følgende symptomer er de hyppigst indberettede bivirkninger med isotretinoin: tør hud, tørre slimhinder, f.eks. i læberne (cheilitis), næsen (epistaxis) og øjnene (conjunctivitis).

Bivirkningstabel

Forekomsten af bivirkningerne i nedenstående tabel er beregnet ud fra de samlede data fra kliniske studier, der omfattede 824 patienter, og data efter markedsføringen. Bivirkningerne er angivet efter systemorganklasse (SOC) og hyppighedskategori i henhold til MedDRA.

Hyppighederne er defineret som: meget almindelig (≥ 1/10), almindelig (≥ 1/100 til < 1/10), ikke almindelig (≥ 1/1.000 til < 1/100), sjælden (≥ 1/10.000 til < 1/1.000), meget sjælden (< 1/10.000) og ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Inden for hver enkelt frekvensgruppe og SOC er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først.

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Systemorganklasse** | **Meget** **almindelig** | **Almindelig** | **sjælden** | **Meget** **sjælden** | **Ikke kendt** |
| Infektioner og parasitære sygdomme |  |  |  | Gram-positive (mukokutane) bakterieinfektioner |  |
| Blod og lymfesystem | Trombocytopeni, anæmi, trombocytose, øget erytrocytsedimentationshastighed | Neutropeni  |  | Lymfadenopati |  |
| Immun-systemet |  |  | Anafylaktiske reaktioner, overfølsomhed, allergisk hudreaktion |  |  |
| Metabolisme og ernæring |  |  |  | Diabetes mellitus, hyperurikæmi |  |
| Psykiske forstyrrelser |  |  | Depression, forværring af depression, aggressive tendenser, angst, humørsvingninger | Selvmord, selvmordsforsøg, selvmordstanker, psykotisk lidelse, unormal adfærd |  |
| Nervesystemet |  | Hovedpine |  | Benign intrakraniel hypertension, krampeanfald, døsighed, svimmelhed |  |
| Øjne | Blefaritis, conjunctivitis, tørre øjne, øjenirritation |  |  | Papilødem (som tegn på benign intrakraniel hypertension), katarakt, farveblindhed (nedsat farvesyn), intolerans over for kontaktlinser, uklarheder i hornhinden, nedsat nattesyn, keratitis, fotofobi, synsforstyrrelser, sløret syn  |  |
| Øre og labyrint |  |  |  | Nedsat hørelse |  |
| Vaskulære sygdomme |  |  |  | Vasculitis (for eksempel Wegeners granulomatose, allergisk vasculitis) |  |
| Luftveje, thorax og mediastinum |  | Nasofaryngitis, epistaxis, nasal tørhed |  | Bronkospasmer (især hos patienter med astma), hæshed |  |
| Mave-tarm-kanalen |  |  |  | Inflammatorisk tarmsygdom, colitis, Crohns sygdom, pancreatitis, gastrointestinal blødning, blodig diarré, kvalme, tørhed i halsen (se pkt. 4.4). |  |
| Lever og galdeveje | Øgede transaminaser (se pkt. 4.4). |  |  | Hepatitis |  |
| Hud og subkutane væv | Pruritus, erytematøst udslæt, dermatitis, cheilitis, tør hud, lokal eksfoliation, skrøbelig hud (risiko for friktionslæsioner) |  | Alopeci | Acne fulminans, forværring af acne (acneudbrud), erytem (facialt), eksantem, hårforstyrrelser, hirsutisme, negledystrofi, paronykie, lysfølsomhedsreaktion, pyogent granulom, hyperpigmentering af huden, øget svedtendens | Erythema multiforme, Stevens-Johnsons syndrom, toksisk epidermal nekrolyse |
| Knogler, led, muskler og bindevæv | Artralgi, myalgi, rygsmerter (især hos børn og unge) |  |  | Arthritis, kalcinose (forkalkning af sener og ledbånd), præmatur lukning af epifyseskiverne, eksostose, (hyperostose), nedsat knogletæthed, tendinitis | Rabdomyolyse, Sacroiliitis |
| Nyrer og urinveje |  |  |  | Glomerulonefritis | Urethritis |
| Det reproduktive system og mammae |  |  |  |  | Seksuel dysfunktion, herunder erektil dysfunktion og nedsat libido, gynækomasti, vulvovaginal tørhed |
| Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet |  |  |  | Granulationsvæv (øget dannelse af), utilpashed |  |
| Undersøgelser | Øgede triglycerider, nedsat højdensitetslipoprotein | Øget blodkolesterol, øget blodglucose, hæmaturi, proteinuri |  | Øget kreatinfosfokinase i blodet |  |

\*kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

**4.9 Overdosering**

Isotretinoin er et derivat af vitamin A. Selvom den akutte toksicitet af isotretinoin er lav, kan der opstå tegn på hypervitaminose A i tilfælde af utilsigtet overdosering. Tegnene på akut vitamin A-toksicitet omfatter kraftig hovedpine, kvalme eller opkastning, døsighed, irritabilitet og pruritus. Tegnene og symptomerne på utilsigtet eller bevidst overdosering af isotretinoin vil sandsynligvis være de samme. Disse symptomer må forventes at være reversible og forsvinde uden behandling.

**4.10 Udlevering**

NBS - kun til sygehuse og efter ordination af speciallæger i dermato-venerologi.

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Midler mod acne, retinoider til behandling af acne,

ATC-kode: D10BA01.

Virkningsmekanisme

Isotretinoin er en stereoisomer af all-trans-retinoinsyre (tretinoin). Isotretinoins nøjagtige virkningsmekanisme er endnu ikke klarlagt i detaljer, men det er påvist, at den forbedring, der ses i det kliniske billede ved svær acne, er forbundet med hæmning af talgkirtelaktiviteten og en histologisk påvist reduktion af talgkirtelstørrelsen. Det er desuden påvist, at isotretinoin har antiinflammatorisk virkning på huden.

Klinisk virkning og sikkerhed

Øget horndannelse i epitelbeklædningen i den pilosebaceøse enhed medfører afstødning af korneocytter i udførselsgangen og tilstopning på grund af ophobning af keratin og talg. Dette efterfølges af dannelse af komedoner og slutteligt inflammatoriske læsioner. Isotretinoin hæmmer proliferation af sebocytter og virker tilsyneladende på acne ved at genoprette differentieringsprogrammet. Sebum er et vigtigt substrat for vækst af *Propionibacterium acnes*, og nedsat talgproduktion hæmmer derfor bakteriekoloniseringen i udførselsgangen.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Absorption

Absorptionen af isotretinoin i mave-tarm-kanalen er variabel og dosislineær inden for det terapeutiske interval. Den absolutte biotilgængelighed af isotretinoin er ikke blevet bestemt, eftersom stoffet ikke er tilgængeligt som intravenøst præparat til brug hos mennesker, men ekstrapolation fra studier med hunde tyder på en ret lav og variabel systemisk biotilgængelighed. Biotilgængeligheden er dobbelt så stor efter indtagelse af isotretinoin sammen med mad end efter indtagelse på fastende mave.

Fordeling

Isotretinoin bindes i høj grad til plasmaproteiner, primært albumin (99,9 %). Isotretinoins fordelingsvolumen hos mennesker er ikke klarlagt, eftersom isotretinoin ikke fås som intravenøst præparat til brug hos mennesker. Der foreligger få oplysninger om fordelingen af isotretinoin til vævene. Koncentrationen af isotretinoin i epidermis er kun halvt så høj som i serum. Plasmakoncentrationen af isotretinoin er cirka 1,7 gange højere end fuldblodskoncentrationen som følge af ringe penetration af isotretinoin i de røde blodlegemer.

Biotransformation

Der er identificeret tre hovedmetabolitter i plasma efter oral administration af isotretinoin: 4-oxo-isotretinoin, tretinoin, (all-trans-retinoinsyre) og 4-oxo-tretinoin. Disse metabolitter har udvist biologisk aktivitet i adskillige in vitro-test. Det er påvist i et klinisk studie, at 4-oxo-isotretinoin bidrager betydeligt til isotretinoins virkning (reduktion af sebumekskretionsraten til trods for manglende effekt på plasmakoncentrationerne af isotretinoin og tretinoin). Andre mindre metabolitter omfatter glucuronidkonjugater. Hovedmetabolitten er 4-oxo-isotretinoin, der har en plasmakoncentration ved steady state, der er 2,5 gange højere end moderstoffets.

Isotretinoin og tretinoin (all-trans-retinoinsyre) metaboliseres reversibelt (interkonverteres), og metabolismen af tretinoin er derfor forbundet med metabolismen af isotretinoin. Det estimeres, at 20-30 % af en isotretinoindosis bliver metaboliseret via isomerisation.

Enterohepatisk cirkulation kan spille en betydelig rolle i isotretinoins farmakokinetik hos mennesker. In vitro-metabolismestudier har vist, at flere CYP-enzymer bidrager til metaboliseringen af isotretinoin til 4-oxo-isotretinoin og tretinoin. Der er tilsyneladende ingen enkelt isoform, der har en dominerende rolle. Isotretinoin og dets metabolitter påvirker ikke CYP-aktiviteten i signifikant grad.

Elimination

Efter oral administration af radiomærket isotretinoin blev der fundet cirka lige store fraktioner af dosen i urin og fæces. Efter oral administration af isotretinoin var den terminale eliminationshalveringstid for uomdannet stof hos patienter med acne i gennemsnit 19 timer. Den terminale eliminationshalveringstid for 4-oxo-isotretinoin er længere, nemlig 29 timer i gennemsnit.

Isotretinoin er et fysiologisk retinoid, og der opnås endogene retinoidkoncentrationer i løbet af cirka to uger efter afslutning af isotretinoinbehandling.

Nedsat leverfunktion

Eftersom isotretinoin er kontraindiceret hos patienter med nedsat leverfunktion, er der begrænset information om isotretinoins kinetik i denne patientpopulation.

Nedsat nyrefunktion

Nyresvigt reducerer ikke plasmaclearance af isotretinoin eller 4-oxo-isotretinoin i betydelig grad.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

**Akut toksicitet**

Isotretinoins akutte orale toksicitet er blevet bestemt hos forskellige dyrearter. LD50 er cirka 2.000 mg/kg hos kaniner, cirka 3.000 mg/kg hos mus og over4.000 mg/kg hos rotter.

**Kronisk toksicitet**

I et langvarigt studie hos rotter over 2 år (isotretinoindosering på 2, 8 og 32 mg/kg/dag) blev der påvist delvist hårtab og forhøjede plasmatriglycerider i de højeste dosisgrupper. Bivirkningsspektret af isotretinoin hos gnavere er altså meget lig bivirkningsspektret af vitamin A, men omfatter ikke den massive forkalkning af væv og organer, som der er set med vitamin A hos rotter. De levercelleforandringer, der er set med vitamin A, forekom ikke med isotretinoin.

Alle observerede bivirkninger i forbindelse med hypervitaminose A-syndromet forsvandt spontant efter seponering af isotretinoin. Selv forsøgsdyr med dårlig almentilstand kom sig stort set i løbet af 1-2 uger.

**Teratogenicitet**

Ligesom andre vitamin A-derivater har isotretinoin vist sig at være teratogent og embryotoksisk i dyreforsøg.

Som følge af isotretinoins teratogene potentiale er der terapeutiske konsekvenser ved administration til kvinder i den fertile alder (se pkt. 4.3, pkt. 4.4 og pkt. 4.6).

**Mutagenicitet**

Isotretinoin har ikke udvist mutagenicitet i *in vitro-* eller *in vivo-*undersøgelser hos dyr.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

α-Tocopherylacetat, all-rac-

hydrogeneret vegetabilsk olie, type II

sojaolie, hydrogeneret

bivoks, gul

sojaolie, renset

gelatine

glycerol

sorbitol, flydende, delvist dehydreret

titandioxid (E171)

vand, renset

*10 mg:* patent blue V (E131), ponceau 4R (cochenillerød A) (E124).

*20 mg:* sunset yellow FCF (Sunset Yellow S) (E110).

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

3 år.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Opbevares ved temperaturer under 25 °C.

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Blisterkort af orange PVC/TE/PVdC**/**aluminiumsfolie.

*10 mg bløde kapsler*

Pakningsstørrelser: 30, 50, 60 og 100 kapsler

*20 mg bløde kapsler*

Pakningsstørrelser: 30, 50, 60 og 100 kapsler

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

2care4 Generics ApS

Stenhuggervej 12-14

6710 Esbjerg V

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

10 mg: 62518

20 mg: 62519

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

11. maj 2021

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

18. december 2024