

 27. februar 2024

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Isotretinoin "Difa", bløde kapsler**

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

30458

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Isotretinoin "Difa"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hver kapsel indeholder 5 mg isotretinoin.

Hver kapsel indeholder 10 mg isotretinoin.

Hver kapsel indeholder 20 mg isotretinoin.

Hver kapsel indeholder 30 mg isotretinoin.

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på

*5 mg kapsler:*

Sojaolie, raffineret 66,40 mg

Sojaolie, delvist hydrogeneret 3,85 mg

Sorbitol (E420) 3,50 mg

*10 mg kapsler:*

Sojaolie, raffineret 132,80 mg

Sojaolie, delvist hydrogeneret 7,70 mg

Sorbitol (E420) 5,31 mg

Ponceau 4R 0.0026 mg

*20 mg kapsler:*

Sojaolie, raffineret 265,60 mg

Sojaolie, delvist hydrogeneret 15,40 mg

Sorbitol (E420) 16,98 mg

Ponceau 4R 0,34 mg

*30 mg kapsler:*

Sojaolie, raffineret 149,04 mg

Sojaolie, delvist hydrogeneret 34,24 mg

Sojaolie, hydrogeneret 15,75 mg

Sorbitol (E420) 15,23 mg

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Bløde kapsler

Isotretinoin "Difa" 5 mg kapsler er svagt lyserøde/creme til cremefarvede, ovale, bløde gelatinekapsler, 8 mm×5 mm, der indeholder en gul/orange, ugennemsigtig, viskøs væske.

Isotretinoin "Difa" 10 mg kapsler er lysviolette, ovale, bløde gelatinekapsler, 10 mm×7 mm, der indeholder en gul/orange, ugennemsigtig, viskøs væske.

Isotretinoin "Difa" 20 mg kapsler er rødbrune, ovale, bløde gelatinekapsler, 13 mm×8 mm, der indeholder en gul/orange, ugennemsigtig, viskøs væske.

Isotretinoin "Difa" 30 mg kapsler er lyserøde, ovale, bløde gelatinekapsler, 11 mm×7 mm, der indeholder en gul/orange, ugennemsigtig, viskøs væske.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Svære former for akne (såsom nodulær eller konglobat akne eller akne, der kan give permanent ardannelse), som er resistente over for adækvate forløb af standardbehandling med systemiske antibakterielle midler og lokal behandling.

**4.2 Dosering og administration**

Dosering

Isotretinoin bør kun ordineres af eller under overvågning af læger med erfaring i brugen af systemiske retinoider til behandling af svær akne, som er fuldt bekendt med de teratogene risici, der er forbundet med isotretinoin-behandling, og de nødvendige overvågningstiltag.

*Pædiatrisk population*

Isotretinoin er ikke indiceret til behandling af præpubertetsakne og bør ikke anvendes til børn under 12 år.

*Voksne, herunder unge og ældre*

Isotretinoin-behandling bør starte ved en dosis på 0,5 mg/kg dagligt. Det terapeutiske respons på isotretinoin samt nogle af bivirkningerne er dosisrelateret og varierer fra patient til patient. Dette nødvendiggør en individuel dosisjustering i løbet af behandlingen. For de fleste patienter ligger dosen i intervallet 0,5-1,0 mg/kg pr. dag.

Langtidsremission og relapsrater er tættere forbundet med den samlede administrerede dosis end behandlingsvarighed eller daglig dosis. Det er blevet vist, at der ikke kan forventes en væsentlig yderligere fordel med en kumulativ behandlingsdosis, der overstiger 120-150 mg/kg. Behandlingsvarigheden afhænger af den individuelle daglige dosis. Et behandlingsforløb på 16-24 uger er normalt tilstrækkeligt til at opnå remission.

Hos de fleste patienter opnås fuldstændig opheling af aknen med et enkelt behandlings­forløb. I tilfælde af et markant relaps kan et yderligere behandlingsforløb med isotretinoin overvejes ved anvendelse af samme daglige dosis samt kumulative behandlingsdosis. Da der kan observeres fortsat bedring af aknen i op til 8 uger efter behandlingsafslutning, bør et yderligere behandlingsforløb ikke overvejes, før mindst denne periode er gået.

*Patienter med svær nyreinsufficiens*

Hos patienter med svær nyreinsufficiens bør behandlingen påbegyndes ved en lavere dosis (f.eks. 10 mg/dag). Dosen skal herefter øges til 1 mg/kg/dag, eller indtil patienten får den maksimale tolererede dosis (se pkt. 4.4).

*Patienter med intolerans*

Patienter, som udviser svær intolerans over for den anbefalede dosis, kan fortsætte behandlingen ved en lavere dosis, der dog medfører en længere behandlingstid samt større risiko for relaps. For at opnå den bedst mulige virkning hos disse patienter, bør behandlingen normalt fortsættes ved den højeste tolererede dosis.

Administration

Kapslerne skal indtages med føde en eller to gange dagligt.

**4.3 Kontraindikationer**

Isotretinoin er kontraindiceret til gravide eller ammende kvinder (se pkt. 4.6).

Isotretinoin er kontraindiceret til kvinder i den fertile alder, medmindre alle betingelser i svangerskabsforebyggelsesprogrammet er opfyldt (se pkt. 4.4).

Isotretinoin "Difa" er kontraindiceret til patienter med overfølsomhed over for det aktive stof, Ponceau 4R (E124), jordnødder, soja eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Isotretinoin er desuden kontraindiceret til patienter

* med leverinsufficiens
* med stærkt forhøjede blodlipidværdier
* med hypervitaminose A
* der får samtidig behandling med tetracykliner (se pkt. 4.5).

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

**Teratogene virkninger**

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

**Isotretinoin "Difa" er strengt kontraindiceret hos:**

* Gravide kvinder
* Fertile kvinder, medmindre alle betingelser i svangerskabsforebyggelsesprogrammet opfyldes.

**Svangerskabsforebyggelsesprogram**

Dette lægemiddel er TERATOGENT.

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

* Hun har svær akne (såsom nodulær eller konglobat akne eller akne, der kan give permanent ardannelse), som er resistent over for adækvate forløb af standardbehandling med systemiske antibakterielle midler og lokal 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 form) 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 isotretinoin, 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 idéelt set kun få ordineret Isotretinoin "Difa" til 30 dage for at understøtte regelmæssig opfølgning, herunder graviditetstest og overvågning. Ideelt set bør graviditetstest, udstedelse af recept og udlevering af Isotretinoin "Difa" 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 Isotretinoin "Difa", ikke er tilstrækkelig stor til at være forbundet med Isotretinoin "Difa"s 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 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**

Der er lejlighedsvis observeret akut eksacerbation af akne i den første periode, men den aftager ved fortsat behandling, normalt inden for 7-10 dage, og kræver sædvanligvis ikke dosisjustering.

Udsættelse for stærkt sollys eller for UV-stråler skal undgås. Der skal om nødvendigt anvendes et solbeskyttelsespræparat med en høj beskyttelsesfaktor på mindst SPF 15.

Patienter, der behandles med isotretinoin, skal på grund af risikoen for hypertrofisk ardannelse i atypiske områder og mere sjældent postinflammatorisk hyper- eller hypopigmentering i de behandlede områder undgå kraftig kemisk dermabrasio og kutan laserbehandling i 5-6 måneder efter afslutning af behandlingen. På grund af risikoen for epidermal afskrælning skal patienter, der behandles med isotretinoin, undgå hårfjerning med voks i mindst 6 måneder efter afslutning af behandlingen.

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

Patienterne skal rådes til at anvende en fugtighedsgivende salve eller creme til huden og en læbepomade fra starten af behandlingen, da isotretinoin har tendens til at udtørre huden og læberne.

Der er efter markedsføring rapporteret 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 disse hændelser fra andre hudreaktioner, der kan forekomme (se pkt. 4.8), skal patienterne informeres om tegn og symptomer på og overvåges nøje for svære hudreaktioner. Ved mistanke om en svær hudreaktion skal behandlingen med isotretinoin afbrydes.

**Allergiske reaktioner**

Der er sjældne rapporter om anafylaktiske reaktioner, i nogle tilfælde efter tidligere topisk eksponering for retinoider. Rapporter om allergiske kutane reaktioner er sjældent forekommende. Der er rapporteret alvorlige tilfælde af allergisk vaskulitis ofte med purpura (blå mærker og røde pletter) på ekstremiteterne og ekstrakutan inddragelse. Svære allergiske reaktioner kræver afbrydelse af behandlingen og nøje overvågning.

**Øjne**

Tørre øjne, cornea-uklarheder, nedsat nattesyn samt keratitis bedres sædvanligvis efter seponering af behandlingen. Der er rapporteret tilfælde af tørre øjne, som ikke forsvinder efter seponering af behandling. Tørre øjne kan behandles ved påføring af en lubrikerende øjensalve eller påføring af kunstige tåredråber. Intolerans over for kontaktlinser kan forekomme og kan gøre det nødvendigt, at patienten bruger briller under behandlingen.

Der er endvidere rapporteret nedsat nattesyn, som hos nogle patienter debuterede pludseligt (se pkt. 4.7). Patienter, der oplever synsproblemer, skal henvises til en oftalmologisk undersøgelse. Afbrydelse af isotretinoin-behandling kan være nødvendig.

**Knogler, led, muskler og bindevæv**

Myalgi, artralgi og forøgede serumværdier af kreatinphosphokinase er blevet rapporteret hos patienter, der anvender isotretinoin, især hos personer, der udøver kraftig fysisk aktivitet (se pkt. 4.8).

Der er forekommet knogleforandringer, herunder præmatur epifyselukning, hyperostose samt forkalkning af sener og ligamenter, efter adskillige års administration af isotretinoin ved meget høje doser til behandling af keratiniseringslidelser. Dosisniveauerne, behandlingsvarigheden og den samlede kumulative dosis hos disse patienter var generelt langt over, hvad der anbefales til behandling af akne.

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 Isotretinoin Difa og passende behandling.

**Benign intrakraniel hypertension**

Der er rapporteret tilfælde af benign intrakraniel hypertension, hvoraf nogle forekom i forbindelse med samtidig brug af tetracykliner (se pkt. 4.3 og pkt. 4.5). Tegn og symptomer på benign intrakraniel hypertension indbefatter hovedpine, kvalme og opkastning, synsforstyrrelser og papilødem. Patienter, der udvikler benign intrakraniel hypertension, skal omgående afbryde behandlingen med isotretinoin.

**Lever og galdeveje**

Leverenzymer skal kontrolleres inden behandlingen, 1 måned efter behandlingsstart og efterfølgende med 3 måneders intervaller, medmindre hyppigere overvågning er klinisk indiceret. Der er rapporteret forbigående og reversible forhøjelser af levertransaminaser. I mange tilfælde har disse ændringer ligget inden for normalområdet, og værdierne er vendt tilbage til baseline-niveauer i løbet af behandlingen. I tilfælde af vedvarende klinisk relevante forhøjelser af transaminaseniveauer skal det dog overvejes at foretage en dosisreduktion eller seponere behandlingen.

**Nyreinsufficiens**

Nyreinsufficiens og nyresvigt påvirker ikke farmakokinetikken for isotretionin. Isotretinoin kan derfor gives til patienter med nyreinsufficiens. Det anbefales dog, at patienterne starter ved en lav dosis og titreres op til den maksimale tolererede dosis (se pkt. 4.2).

**Lipidmetabolisme**

Serumlipider (fasteværdier) skal kontrolleres inden behandlingen, 1 måned efter behandlingsstart og efterfølgende med 3 måneders intervaller, medmindre hyppigere overvågning er klinisk indiceret. Forhøjede serumlipidværdier vender sædvanligvis tilbage til normalområdet ved dosisreduktion eller seponering af behandlingen og kan endvidere reagere på kostændringer.

Isotretinoin er blevet forbundet med en stigning i triglyceridniveauer i plasma. Behandling med isotretinoin skal seponeres, hvis hypertriglyceridæmi ikke kan kontrolleres på et acceptabelt niveau, eller hvis der forekommer symptomer på pancreatitis (se pkt. 4.8). Niveauer, der overstiger 800 mg/dl eller 9 mmol/l, er undertiden forbundet med akut pancreatitis, der kan være dødelig.

**Mave-tarm-kanalen**

Isotretinoin er blevet forbundet med inflammatorisk tarmsygdom (herunder regional ileitis) hos patienter uden tidligere tarmlidelser i anamnesen. Patienter, der oplever svær (hæmoragisk) diarré, skal omgående afbryde behandlingen med isotretinoin.

**Højrisikopatienter**

Patienter med diabetes, obesitas, alkoholisme eller en lipidmetabolismeforstyrrelse, der er i behandling med isotretinoin, kan have behov for hyppigere kontroller af serumværdier for lipider og/eller blodsukker. Der er rapporteret forhøjede fasteværdier for blodsukker, og der er diagnosticeret nye tilfælde af diabetes under behandling med isotretinoin.

**Oplysninger om visse hjælpestoffer**

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. kapsel, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

*10 mg & 20 mg kapsler:*

Isotretinoin "Difa" indeholder azofarvestoffet Ponceau 4R (E124), som kan forårsage allergiske reaktioner.

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

Patienterne må ikke tage vitamin A som samtidig medicin på grund af risikoen for at udvikle hypervitaminose A.

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

Samtidig behandling med isotretinoin og topiske keratolytiske eller eksfolierende aknemidler skal undgås, da det kan forøge lokal irritation (se pkt. 4.4).

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet

**Graviditet er en absolut kontraindikation mod behandling med isotretinoin (se pkt. 4.3). Hvis en kvinde på trods af disse forebyggende foranstaltninger bliver gravid under behandling med isotretinoin eller i de efterfølgende måneder, er der en stor risiko for meget svære og alvorlige misdannelser af fosteret.**

Fostermisdannelser i forbindelse med eksponering for isotretinoin indbefatter abnormiteter i centralnervesystemet (hydrocephalus, misdannelser/abnormiteter i cerebellum, microcephalus), facial dysmorfi, ganespalte, abnormiteter af ydre øre (manglende ydre øre, lille eller manglende ydre øregange), øjenabnormiteter (mikroftalmi), kardiovaskulære abnormiteter (konotrunkale misdannelser såsom Fallots tetralogi, transposition af de store blodkar, septumdefekter), abnormiteter af thymus og parathyreoidea. Der er endvidere en øget forekomst af spontan abort.

Hvis en kvinde, der er i behandling med isotretinoin, bliver gravid, skal behandlingen seponeres, og patienten skal henvises til en læge med speciale eller indgående erfaring i teratologi med henblik på evaluering og rådgivning.

Amning

Isotretinoin er yderst lipofilt. Passage af isotretinoin til human mælk er derfor meget sandsynlig. På grund af muligheden for bivirkninger hos barnet, der eksponeres via modermælken, er brugen af isotretinoin kontraindiceret under amning (se pkt. 4.3).

Fertilitet

Isotretinoin i terapeutiske doser påvirker ikke antallet, motiliteten og morfologien af sædceller hos mænd, der tager isotretinoin, og har ingen skadelig indvirkning på dannelsen og udviklingen af et embryo undfanget af disse.

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

Ikke mærkning.

Isotretinoin "Difa" kan potentielt påvirke evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

Der er forekommet et antal tilfælde af nedsat nattesyn under behandling med isotretinoin, som i sjældne tilfælde har varet ved efter behandlingen (se pkt. 4.4 og pkt. 4.8). Da denne nedsættelse af nattesynet hos nogle patienter kom pludseligt, skal patienterne informeres om dette potentielle problem og advares om at udvise forsigtighed, når de fører motorkøretøj eller betjener maskiner.

Der er meget sjældne rapporter om døsighed, svimmelhed og synsforstyrrelser. Patienterne skal advares om, at de, hvis de oplever en eller flere af disse bivirkninger, ikke bør føre motorkøretøj eller betjene maskiner eller deltage i andre aktiviteter, hvor symptomerne kan udsætte dem selv eller andre for fare.

**4.8 Bivirkninger**

Nogle af bivirkningerne, der er forbundet med brugen af isotretinoin, er dosisrelaterede. Bivirkningerne er almindeligvis reversible efter ændring af dosis eller afbrydelse af behandlingen, men nogle kan dog vare ved, efter at behandlingen er seponeret.

Følgende symptomer er de mest almindeligt rapporterede bivirkninger ved brug af isotretinoin: tør hud, tørre slimhinder, f.eks. læberne (cheilitis), næseslimhinden (epistaxis) og øjnene (conjunctivitis).

Hyppighederne i denne tabel er defineret ved anvendelse af følgende konvention:

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)

Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)

|  |  |
| --- | --- |
| Infektioner og parasitære sygdomme |  |
| Meget sjælden: | Grampositiv (mukokutan) bakterieinfektion |
| Blod og lymfesystem |  |
| Meget almindelig: | Anæmi, forøget sedimentationshastighed af røde blodlegemer, trombocytopeni, trombocytose  |
| Almindelig: | Neutropeni |
| Meget sjælden: | Lymfadenopati |
| Immunsystemet |  |
| Sjælden: | Allergisk hudreaktion, anafylaktiske reaktioner, overfølsomhed |
| Metabolisme og ernæring  |  |
| Meget sjælden: | Diabetes mellitus, hyperurikæmi |
| Psykiske forstyrrelser |  |
| Sjælden: | Depression, forværring af depression, aggressive tendenser, angst, humørsvingninger |
| Meget sjælden: | Selvmord, selvmordsforsøg, selvmordstanker, psykotisk lidelse, unormal adfærd |
| Nervesystemet |  |
| Almindelig: | Hovedpine |
| Meget sjælden: | Benign intrakraniel hypertension, kramper, døsighed, svimmelhed |
| Øjne |  |
| Meget almindelig: | Blepharitis, conjunctivitis, tørre øjne, øjenirritation  |
| Meget sjælden: | Sløret syn, katarakt, farveblindhed, intolerans for kontaktlinser, uklarhed af cornea, nedsat nattesyn, keratitis, papilødem (som tegn på benign intrakraniel hypertension), fotofobi, synsforstyrrelser |
| Øre og labyrint |  |
| Meget sjælden: | Nedsat hørelse |
| Vaskulære sygdomme |  |
| Meget sjælden: | Vasculitis (for eksempel Wegeners granulomatose, allergisk vasculitis) |
| Luftveje, thorax og mediastinum  |  |
| Almindelig: | Epistaxis, nasal tørhed, nasopharyngitis |
| Meget sjælden: | Bronkospasme (især hos patienter med astma), hæshed |
| Mave-tarm-kanalen |  |
| Meget sjælden: | Colitis, ileitis, tør hals, gastrointestinal blødning, hæmoragisk diarré og inflammatorisk tarmsygdom, kvalme, pancreatitis (se pkt. 4.4) |
| Lever og galdeveje |  |
| Meget almindelig: | Forhøjet transaminase (se pkt. 4.4)  |
| Meget sjælden: | Hepatitis |
| Hud og subkutane væv |  |
| Meget almindelig: | Cheilitis, dermatitis, tør hud, lokaliseret eksfoliation, pruritus, erytematøst udslæt, skrøbelig/sart hud (risiko for friktionsskade) |
| Sjælden: | Alopeci |
| Meget sjælden: | Acne fulminans, forværret akne (opblussen af akne), erytem (facialt), eksantem, hårproblemer, hirsutisme, negledystrofi, paronyki, lysfølsomhedsreaktion, pyogent granulom, hyperpigmentering af huden, øget svedproduktion |
| Ikke kendt: | Erythema multiforme, Steven-Johnsons syndrom, toksisk epidermal nekrolyse |
| Knogler, led, muskler og bindevæv |  |
| Meget almindelig: | Artralgi, myalgi, rygsmerter (især hos børn og unge) |
| Meget sjælden: | Arthritis, kalcinose (forkalkning af ligamenter og sener), præmatur epifyselukning, eksostose, (hyperostose), nedsat knogletæthed, tendonitis, rhabdomyolyse |
| Ikke kendt: | Sacroiliitis |
| Nyrer og urinveje |  |
| Meget sjælden: | Glomerulonefritis |
| Ikke kendt: | Urethriti |
| Det reproduktive system og mammae |  |
| Ikke kendt: | Seksuel dysfunktion, herunder erektil dysfunktion og nedsat libido, gynækomasti, vulvovaginal tørhed |
| Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet |  |
| Meget sjælden: | Granulationsvæv (øget dannelse af), utilpashed |
| Undersøgelser |  |
| Meget almindelig: | Forhøjede triglycerider i blodet, reduceret højdensitetslipoprotein |
| Almindelig: | Forhøjet kolesterol i blodet, forhøjet blodsukker, hæmaturi, proteinuri |
| Meget sjælden: | Forhøjet kreatinphosphokinase i blodet |

*Hyppigheden af bivirkningerne er beregnet ud fra puljede resultater fra puljede kliniske forsøgsdata, der inddrog 824 patienter, samt data fra efter markedsføring af produktet.*

Sojaolie kan i meget sjældne tilfælde forårsage allergiske reaktioner.

*10 mg & 20 mg kapsler:* Ponceau 4R (E124) kan forårsage allergiske reaktioner.

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 A-vitamin. Selvom den akutte toksicitet af isotretinoin er lav, kan der fremkomme tegn på hypervitaminose A i tilfælde af utilsigtet overdosering. Symptomer på akut A-vitaminforgiftning omfatter kraftig hovedpine, kvalme eller opkastning, døsighed, irritabilitet og pruritus. Tegn og symptomer på utilsigtet eller bevidst overdosering med isotretinoin vil sandsynligvis være identiske. Disse symptomer forventes at være reversible og at aftage uden behov for behandling

**4.10 Udlevering**

NBS

Sygehuse samt efter ordination af speciallæger i dermato-venerologi.

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Retinoider til behandling af akne. ATC-kode: D10BA01.

Virkningsmekanisme

Isotretinoin er en stereoisomer af hel-trans-retinsyre (tretinoin). Den nøjagtige virkningsmekanisme for isotretinoin er ikke fuldt klarlagt, men det er vist, at den observerede bedring af det kliniske billede ved svær akne er forbundet med undertrykkelse af talgkirtelaktivitet og en histologisk påvist reduktion af størrelsen af talgkirtlerne. Endvidere er der påvist en dermal antiinflammatorisk virkning af isotretinoin.

Klinisk virkning og sikkerhed

Forøget horndannelse i epitelbeklædning i den pilosebaceøse enhed medfører afstødning af korneocytter til udførselsgangen og tilstopning med keratin og overskydende sebum. Dette efterfølges af dannelsen af en komedon og senere hen inflammatoriske læsioner. Isotretinoin hæmmer proliferationen af sebocytter og ser ud til at virke på akne ved at reetablere det ordnede differentieringsprogram. Sebum er et hovedsubstrat for væksten af *Propionibacterium acnes*, så nedsat sebumproduktion hæmmer bakteriel kolonisering i udførselsgangen.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Absorption

Absorptionen af isotretinoin fra mave-tarm-kanalen varierer og er dosis-lineær inden for det terapeutiske område. Den absolutte biotilgængelighed af isotretinoin er ikke blevet bestemt, da forbindelsen ikke er tilgængelig som et intravenøst præparat til mennesker, men ekstrapolation fra studier med hunde tyder på en temmelig lav og variabel systemisk biotilgængelighed. Når isotretinoin tages sammen med mad, er biotilgængeligheden det dobbelte i forhold til under fastende betingelser.

Fordeling

Isotretinoin bindes i stor udstrækning til plasmaproteiner, hovedsageligt albumin (99,9 %). Fordelingsvolumenet for isotretinoin hos mennesker er ikke blevet bestemt, da isotretinoin ikke er tilgængeligt som et intravenøst præparat til mennesker. Der foreligger kun lidt information om fordelingen af isotretinoin i væv hos mennesker. Koncentrationen af isotretinoin i epidermis er kun det halve af koncentrationen i serum. Plasmakoncentrationen af isotretinoin er ca. 1,7 gange koncentrationen i fuldblod på grund af dårlig indtrængning af isotretinoin i røde blodlegemer.

Biotransformation

Der er efter oral administration af isotretinoin identificeret tre hovedmetabolitter i plasma: 4-oxo-isotretinoin, tretinoin (hel-trans-retinsyre) og 4-oxo-tretinoin. Disse metabolitter har vist biologisk aktivitet i adskillige *in vitro*-tests. 4-oxo-isotretinoin har i et klinisk studie vist sig at bidrage signifikant til isotretinoins aktivitet (reduktion af sebumekskretionsraten trods ingen effekt på plasmaniveauerne af isotretinoin og tretinoin). Andre mindre vigtige metabolitter indbefatter glucuronidkonjugater. Hovedmetabolitten er 4-oxo-isotretinoin med plasmakoncentrationer ved steady-state, der er 2,5 gange højere end plasma­koncentrationerne af moderstoffet.

Isotretinoin og tretinoin (hel-trans-retinsyre) metaboliseres reversibelt (interkonverteres), og tretinoins metabolisme er derfor koblet med isotretinoins. Det er estimeret, at 20-30 % af en dosis af isotretinoin metaboliseres ved isomerisering.

Det enterohepatiske kredsløb kan muligvis spille en vigtig rolle i farmakokinetikken for isotretinoin hos mennesker. *In vitro*-studier af metabolismen har vist, at adskillige CYP-enzymer er inddraget i metabolismen af isotretinoin til 4-oxo-isotretinoin og tretinoin. Det ser ikke ud til, at der er en enkelt isoform, der spiller en dominerende rolle. Isotretinoin og dets metabolitter påvirker ikke i signifikant grad CYP-aktiviteten.

Elimination

Efter oral administration af radioaktivt mærket isotretinoin blev omtrent lige store fraktioner af dosen genfundet i urin og fæces. Efter oral administration af isotretinoin er den terminale eliminationshalveringstid for uomdannet lægemiddel hos patienter med akne i gennemsnit 19 timer. Den terminale eliminationshalveringstid for 4-oxo-isotretinoin er længere med en gennemsnitsværdi på 29 timer.

Isotretinoin er et fysiologisk retinoid, og der opnås endogene retinoidkoncentrationer i løbet af ca. to uger efter afslutning af behandling med isotretinoin.

Nedsat leverfunktion

Da isotretinoin er kontraindiceret til patienter med leverinsufficiens, foreligger der begrænset information om kinetikken for isotretinoin i denne patientpopulation.

Nedsat nyrefunktion

Nyreinsufficiens nedsætter ikke i signifikant grad plasma-clearance af isotretinoin eller 4-oxo-isotretinoin.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Akut toksicitet

Den akutte orale toksicitet af isotretinoin er blevet bestemt hos forskellige dyrearter. LD50 er ca. 2000 mg/kg hos kaniner, ca. 3000 mg/kg hos mus og over 4000 mg/kg hos rotter.

Kronisk toksicitet

Et langtidsstudie hos rotter over 2 år (isotretinoindosis: 2, 8 og 32 mg/kg/dag) gav evidens for partielt hårtab og forhøjede plasmatriglycerider i højdosisgrupperne. Bivirknings­spektret for isotretinoin hos gnaveren har således stor lighed med bivirkningsspektret for A-vitamin, men omfatter ikke de massive vævs- og organ­forkalkninger, der er observeret med A-vitamin hos rotter. De levercelleforandringer, der er observeret med A-vitamin, forekom ikke med isotretinoin.

Alle observerede bivirkninger af hypervitaminose A-syndromet var spontant reversible efter ophør med isotretinoin. Selv forsøgsdyr i en dårlig almentilstand kom sig i vid udstrækning i løbet af 1-2 uger.

Teratogenicitet

Isotretinoin har i dyreforsøg vist sig som andre A-vitaminderivater at være teratogent og embryotoksisk.

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

Fertilitet

Isotretinoin i terapeutiske doser påvirker ikke antallet, motiliteten og morfologien af sædceller hos mænd, der tager isotretinoin, og har ingen skadelig indvirkning på dannelsen og udviklingen af et embryo undfanget af disse.

Mutagenicitet

Der er ikke påvist mutagenicitet eller karcinogenicitet af isotretinoin i henholdsvis *in vitro-* eller *in vivo-*dyreforsøg.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

*5 mg kapsler:*

Kapselindhold:

Bivoks, gult

Sojaolie, raffineret

Sojaolie, delvist hydrogeneret

Hydrogeneret vegetabilsk olie

All-rac-α-tocopherol

Dinatriumedetat

Butylhydroxyanisol

Kapselskal:

Gelatine

Glycerol

Sorbitol, flydende (ikke-krystalliserende) (E420)

Titandioxid (E171)

*10 mg kapsler:*

Kapselindhold:

Bivoks, gult

Sojaolie, raffineret

Sojaolie, delvist hydrogeneret

Hydrogeneret vegetabilsk olie

All-rac-α-tocopherol

Dinatriumedetat

Butylhydroxyanisol

Kapselskal:

Gelatine

Glycerol

Sorbitol, flydende (ikke-krystalliserende) (E420)

Titandioxid (E171)

Ponceau 4R (E124)

Sort jernoxid (E172)

*20 mg kapsler:*

Kapselindhold:

Bivoks, gult

Sojaolie, raffineret

Sojaolie, delvist hydrogeneret

Hydrogeneret vegetabilsk olie

All-rac-α-tocopherol

Dinatriumedetat

Butylhydroxyanisol

Kapselskal:

Gelatine

Glycerol

Sorbitol, flydende (ikke-krystalliserende) (E420)

Titandioxid (E171)

Indigo carmin lake (E132)

Ponceau 4R (E124)

*30 mg kapsler:*

Kapselindhold:

Bivoks, gult

Sojaolie, raffineret

Sojaolie, hydrogeneret

Sojaolie, delvist hydrogeneret

All-rac-α-tocopherol

Dinatriumedetat

Butylhydroxyanisol

Kapselskal:

Gelatine

Glycerol

Sorbitol, flydende (ikke-krystalliserende) (E420)

Titandioxid (E171)

Rød jernoxid (E172)

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

3 år.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.

Opbevares i den originale yderpakning. Opbevar blisteren i den ydre karton for at beskytte mod lys.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

PVC/PVDC/aluminium-blisterpakninger.

Pakningsstørrelser: 20, 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**

Difa Cooper S.p.A.

Via Milano 160

21042 Caronno Pertusella (VA)

Italien

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

5 mg: 58419

10 mg: 58420

20 mg: 58421

30 mg: 58422

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

19. september 2017

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

27. februar 2024