

29. februar 2024

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Isotretinoin "Orion", bløde kapsler**

1. **D.SP.NR.**

21911

1. **LÆGEMIDLETS NAVN**

Isotretinoin "Orion"

1. **KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

10 mg

Hver blød kapsel indeholder 10 mg isotretinoin.

20 mg

Hver blød kapsel indeholder 20 mg isotretinoin.

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på

Sojaolie, renset; sojaolie, hydrogeneret; sojaolie, delvist hydrogeneret.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

1. **LÆGEMIDDELFORM**

Bløde kapsler

10 mg kapslerne er ovale, rød/orange (størrelse 3).

20 mg kapslerne er ovale, rød/orange (størrelse 6).

1. **KLINISKE OPLYSNINGER**
   1. **Terapeutiske indikationer**

Svær akne (som f.eks. nodulær akne, akne conglobata eller akne, som indebærer risiko for permanent ardannelse), som er resistent overfor adækvat standardbehandling med systemiske antibakterielle midler og lokal behandling.

* 1. **Dosering og administration**

**Dosering**

Isotretinoin må kun ordineres af læger eller under overvågning af læger, som har erfaring med anvendelsen af systemiske retinoider til behandling af svær akne, og som er helt fortrolige med den teratogene risiko, der er forbundet med behandling med isotretinoin, og med de nødvendige kontrolforanstaltninger.

Kapslerne skal indtages med føde en eller to gange daglig.

Pædiatrisk population

Isotretinoin bør ikke bruges til behandling af præpubertær akne og anbefales ikke til børn under 12 år pga. manglende data omkring effekt og sikkerhed.

Voksne, inklusive unge og ældre

Behandling med isotretinoin påbegyndes med 0,5 mg/kg daglig. Det terapeutiske respons og nogle af bivirkningerne af isotretinoin er dosisafhængige og varierer fra patient til patient. Det kræver individuel dosisjustering under behandlingen. Hos de fleste patienter varierer dosis fra 0,5-1,0 mg/kg pr. dag.

Langtidsremission og relapsrater er mere relateret til den totalt administrerede dosis end til behandlingsvarighed og daglig dosis. Det er vist, at der ikke opnås væsentlig bedre effekt med en kumulativ behandlingsdosis over 120-150 mg/kg. Behandlingsvarigheden afhænger af den daglige dosis. En behandlingsvarighed på 16-24 uger er normalt tilstrækkelig til at opnå remission.

Hos de fleste patienter opnås fuldstændig heling af aknen efter en enkelt behandlingskur. Hvis der kommer sikkert recidiv, bør det overvejes at give en ny behandlingskur med isotretinoin med samme daglige og kumulative dosis. Da der kan komme yderligere bedring af aknen i op til 8 uger efter behandlingen er stoppet, bør ny behandling ikke påbegyndes, før denne periode er gået.

Patienter med nyreinsufficiens

Hos patienter med svær nyreinsufficiens skal behandlingen påbegyndes med en lavere dosis (f.eks. 10 mg/dag). Derefter øges dosis op til 1 mg/kg/dag, eller indtil patienten får den maksimalt tolererbare dosis (se pkt. 4.4).

Patienter med intolerans

Hos patienter, som viser svær intolerans over for den anbefalede dosis, kan behandlingen fortsættes med en lavere dosis med en deraf følgende længere behandlingsvarighed og større risiko for recidiv. For at opnå størst mulig effekt hos disse patienter skal behandlingen normalt fortsættes med den højest tolererbare dosis.

* 1. **Kontraindikationer**

Isotretinoin er kontraindiceret til kvinder, som er gravide eller ammer (se pkt. 4.6).

Isotretinoin er kontraindiceret til fertile kvinder, medmindre alle forebyggende forholdsregler, beskrevet i præventionsprogrammet, er opfyldt (se pkt. 4.4).

Isotretinoin er ligeledes kontraindiceret til patienter med overfølsomhed over for den aktive substans eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Isotretinoin "Orion" indeholder raffineret sojaolie, delvist hydrogeneret sojaolie og hydrogeneret sojaolie. Derfor er Isotretinoin kontraindiceret hos patienter med overfølsomhed (allergi) over for peanuts (jordnødder) eller soja.

Isotretinoin er også kontraindiceret til patienter

* med leverinsufficiens
* med stærkt forhøjede blodlipidværdier
* med hypervitaminosis A
* som samtidig behandles med tetracykliner (se pkt. 4.5).
  1. **Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

|  |
| --- |
| **Teratogene virkninger**  Isotretinion "Orion" er et kraftigt humant teratogen, der inducer en høj frekvens af alvorlige og livstruende fødselsdefekter.  **Isotretinoin "Orion" 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 nedestående betingelser i svangerskabsforebyggelsesprogrammet opfyldes:

* Kvinden skal have svær akne (som f.eks. nodulær akne eller acne conglobata eller akne, som indebærer risiko for permanent ardannelse), som er resistent overfor adækvat 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 acceptere 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 af, 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 graviditetsresultater 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 sikker prævention. Hvis den ordinerende læge ikke er i stand til at give sådanne oplysninger, skal patienten henvises til relevant sundhedspersonale.

Som 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 behandlingen 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 graviditetstest 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 "Orion" til 30 dage for at understøtte regelmæssig opfølgning, herunder graviditetstest og overvågning. Ideelt set bør graviditetstest, udstedelse af recept og udlevering af Isotretinoin "Orion" 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 "Orion", ikke er tilstrækkelig stor til at være forbundet med Isotretinoin "Orion"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 lidelser**

Der er rapporteret om depression, forværring af depression, angst, aggressive tendenser, humørforandringer, psykotiske symptomer og i meget sjældne tilfælde selvmordstanker, selvmordsforsøg og selvmord hos patienter, som er 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.

**Sygdomme i hud og subkutane væv**

Lejlighedsvis ses der akut eksacerbation af akne i den initiale periode, men den forsvinder under fortsat behandling, normalt inden for 7-10 dage, og kræver sædvanligvis ingen dosisjustering.

Udsættelse for stærkt sollys og ultraviolet lys bør undgås. Om nødvendigt bør der anvendes et solbeskyttelsespræparat med en beskyttelsesfaktor på mindst 15.

Aggressiv kemisk dermabrasion og laserbehandling af huden bør undgås under behandling med isotretinoin og i 5-6 måneder efter endt behandling på grund af risiko for hypertrofiske ar i atypiske områder og mere sjældent post-inflammatorisk hyper- eller hypopigmentering i de behandlede områder. Voksepilation bør undgås hos patienter i behandling med isotretinoin i mindst 6 måneder efter endt behandling på grund af risiko for epidermal afskalning.

Samtidig administration af isotretinoin og lokale keratolytika eller aknemidler med exfoliativ virkning bør undgås, da lokalirritationen kan øges.

Patienterne skal rådes til at anvende en fugtighedssalve eller creme samt en læbepomade fra behandlingens start, da isotretinoin kan forårsage tørhed af hud og læber.

Der er efter markedsføring blevet rapporteret om alvorlige hudreaktioner (f.eks. erytema multiforme (EM), Stevens-Johnson syndrom (SJS) og toksisk epidermal nekrolyse (TEN) ved brug af isotretinoin. Da sådanne hudreaktioner kan være svære at skelne fra andre mindre alvorlige reaktioner (se pkt. 4.8), skal patienten oplyses om specifikke symptomer og følges tæt. Ved mistanke om alvorlige hudreaktioner, skal behandling med isotretinoin afbrydes.

**Allergiske reaktioner**

Anafylaktiske reaktioner er sjældent rapporteret. I enkelte tilfælde er det set efter tidligere topikal anvendelse af retinoider. Allergiske kutane reaktioner er rapporteret enkelte gange. Alvorlige tilfælde af allergisk vaskulitis, ofte med purpura (blodudtrædninger) på ekstremiteterne og ekstrakutan involvering er blevet rapporteret. Alvorlige allergiske reaktioner nødvendiggør afbrydelse af behandlingen og nøje overvågning.

**Øjensygdomme**

Tørhed af øjnene, korneal uklarhed, nedsat nattesyn og keratitis forsvinder sædvanligvis efter afbrydelse af behandlingen. Der er rapporteret tilfælde af tørre øjne, som ikke forsvinder efter seponering af behandling. Tørhed af øjnene kan forebygges ved anvendelse af en mild øjensalve eller ved drypning med kunstig tårevæske.Der kan optræde intolerans over for kontaktlinser, hvilket kan nødvendiggøre, at patienterne bruger briller under behandlingen.

Der er også rapporteret om nedsat nattesyn, som hos nogle patienter startede pludseligt (se pkt. 4.7). Patienter, som får synsforstyrrelser, skal henvises til øjenlæge. Det kan blive nødvendigt at stoppe behandlingen med isotretinoin.

**Sygdomme i bevægeapparatet, bindevæv og knogler**

Der er rapporteret om myalgier, artralgier og forhøjede kreatininfosfokinase-værdier i serum hos patienter, der fik isotretinoin, specielt hos patienter, som er meget fysisk aktive (se pkt. 4.8). I nogle tilfælde kan dette udvikle sig til potentiel livstruende rhabdomyolyse.

Efter flere års indtagelse af meget høje doser i forbindelse med behandling af keratiniserende sygdomme er der indtruffet knogleændringer, inklusive præmatur epifyselukning, hyperostosis og forkalkning af sener og ligamenter. Dosis, behandlings­varighed og total kumulativ dosis hos disse patienter overskred i almindelighed langt de doser, som 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 "Orion" og passende behandling.

**Benign intrakranial hypertension**

Der er rapporteret om tilfælde af benign intrakranial hypertension, af hvilke nogle involverede samtidig anvendelse af tetracykliner (se pkt. 4.3 og 4.5). Symptomerne på benign intrakranial hypertension omfatter hovedpine, kvalme og opkastning samt synsforstyrrelser og papilødem. Patienter, som får benign intrakranial hypertension skal straks ophøre behandlingen med isotretinoin.

**Sygdomme i lever og galde**

Leverenzymerne bør kontrolleres før og 1 måned efter påbegyndelse af behandling og derefter hver 3. måned, medmindre det bliver klinisk nødvendigt med hyppigere kontrol. Der er rapporteret om transitoriske og reversible stigninger af levertransaminaser. I mange tilfælde har stigningerne været inden for referenceområdet, og værdierne er vendt tilbage til udgangsværdierne under behandlingen. Hvis der kommer persisterende, klinisk relevante stigninger af transaminaserne, bør det overvejes at reducere dosis eller stoppe behandlingen.

**Nyreinsufficiens**

Nyreinsufficiens og nyresvigt påvirker ikke isotretinoins farmakokinetik. Isotretinoin kan derfor gives til patienter med nyreinsufficiens. Det anbefales dog, at patienterne starter med en lav dosis og titreres op til maksimal tolereret dosis (se pkt. 4.2).

**Lipidstofskiftet**

Serumlipider (fasteværdier) bør kontrolleres før og 1 måned efter påbegyndelse af behandling og derefter hver 3. måned, medmindre det bliver nødvendigt med hyppigere kontrol. Forhøjede serumlipidværdier normaliseres sædvanligvis ved reduktion af dosis eller ved afbrydelse af behandlingen og kan også respondere på ændringer i kosten.

Isotretinoin er blevet associeret med forhøjede plasmatriglycerid niveauer. Isotretinoin behandling bør afsluttes, hvis hypertriglyceridæmien ikke kan kontrolleres på et acceptabelt niveau eller hvis symptomerne på pancreatitis opstår (se pkt. 4.8.). Niveauer over 800 mg/dl eller 9 mmol/l er nogle gange blevet associeret med akut pancreatitis, som kan være fatal.

**Gastrointestinale lidelser**

Isotretinoin er blevet associeret med inflammatorisk tarmsygdom (inklusive lokalt forekommende ileitis) hos patienter, som ikke tidligere har lidt af gastrointestinale sygdomme. Patienter, som oplever alvorlig (blødende) diarré, skal ophøre isotretinoin behandling med det samme.

**Højrisiko-patienter**

Der er efter markedsføring blevet rapporteret om alvorlige hudreaktioner (f.eks. erytema multiforme (EM), Stevens-Johnsons syndrom (SJS) og toksisk epidermal nekrolyse (TEN) ved brug af isotretinoin. Da sådanne hudreaktioner kan være svære at skelne fra andre mindre alvorlige reaktioner (se pkt. 4.8), skal patienten oplyses om specifikke symptomer og følges tæt. Ved mistanke om alvorlige hudreaktioner, skal behandling med isotretinoin afbrydes.

* 1. **Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

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

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

Samtidig administration af isotretinoin med topikal keratolytisk eller exfoliative anti-aknemidler bør undgås, da lokal irritation kan forværres (se pkt. 4.4).

* 1. **Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet

**Graviditet er en absolut kontraindikation for behandling med isotretinoin (se pkt. 4.3). Kvinder i den fødedygtige alder skal bruge effektiv prævention under og op til en måned efter behandlingen. Hvis der på trods af disse forsigtighedsregler indtræffer graviditet under behandlingen med isotretinoin eller i den efterfølgende måned, er der stor risiko for meget alvorlige misdannelser af fostret.**

De føtale misdannelser efter eksponering for isotretinoin omfatter abnormaliteter i centralnervesystemet (hydrocephalus, cerebellare misdannelser/abnormaliteter, microcephali), deformitet af ansigtet, ganespalte, abnormaliteter af ydre øre (fravær af ydre øre, små eller fraværende eksterne auditive kanaler), øjeabnormaliteter (microphthalmia), kardiovaskulære abnormaliteter (conotruncale misdannelser som f.eks. Steno-Fallots tetrade, ændringer af de store kar, septumdefekter), abnormaliteter af thymus og parathyroideae. Der er også en forhøjet hyppighed af spontan abort.

Hvis der indtræffer graviditet hos en kvinde, som behandles med isotretinoin, skal behandlingen stoppes, og patienten skal henvises til en læge, der er specialist eller har erfaring med teratologi med henblik på evaluering og råd.

Amning

Da isotretinoin er stærkt lipofilt, er det meget sandsynligt, at lægemidlet passerer over i human mælk. På grund af risikoen for bivirkninger hos barnet, som udsættes for stoffet gennem modermælken, er isotretinoin kontraindiceret under amning (se pkt. 4.3).

Fertilitet

I terapeutiske doser påvirker isotretinoin ikke antallet, motiliteten og morfologien af sædceller hos mænd, der tager isotretinoin, og skader ikke dannelsen og udviklingen af et embryo undfanget af disse.

* 1. **Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Isotretinoin kan potentielt påvirke evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

Under behandling med isotretinoin er der indtruffet flere tilfælde af nedsat nattesyn, som i sjældne tilfælde har persisteret efter behandlingen (se pkt. 4.4 og pkt. 4.8). På grund af pludselig indsættelse hos nogle patienter skal patienterne oplyses om dette potentielle problem og tilrådes at være forsigtige, når de fører motorkøretøj eller betjener maskiner.

Der er i meget sjældne tilfælde rapporteret om døsighed, svimmelhed og synsforstyrrelser. Hvis disse bivirkninger opstår, skal patienter advares om ikke køre bil, betjene maskiner eller deltage i andre aktiviteter, hvor symptomerne kan medvirke til, at de er til fare for dem selv eller andre.

* 1. **Bivirkninger**

Resumé af sikkerhedsprofilen

Nogle af bivirkningerne forbundet med anvendelsen af isotretinoin er dosisafhængige. Bivirkningerne er generelt reversible efter ændring af dosis eller afbrydelse af behandlingen. Nogle bivirkninger kan dog persistere efter behandlingen er ophørt.

Følgende symptomer er de mest almindeligt rapporterede bivirkninger af isotretinoin: Tørhed af huden, tørhed af slimhinderne f.eks. af læberne (cheilitis), næseslimhinden (epistaxis), øjnene (konjunctivitis).

Liste over bivirkninger i tabelform

Bivirkningsincidensen, der blev beregnet på grundlag af de samlede resultater fra de kliniske studier, som omfattede 824 patienter og fra data indsamlet efter markedsføringen, er vist i tabellen nedenfor. Bivirkningerne er anført nedenfor efter MedDRA systemorganklasse (SOC) og frekvens.

Frekvenskategorier 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 frekvensgruppe og systemorganklasse er bivirkningerne anført med aftagende sværhedsgrad.

**Tabel 1: Liste over bivirkninger hos patienter behandlet med isotretinoin**

| **Systemorganklasse** | **Meget almindelig** | **Almindelig** | **Sjælden** | **Meget sjælden** | **Ikke kendt\*** |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Infektioner og parasitære sygdomme** |  |  |  | Gram-positive (mucokutane) bakterielle infektioner |  |
| **Blod og lymfesystem** | Trombocytopeni, anæmi, trombocytose, øget sedimentationshas-tighed af røde blodlegemer | Neutropeni |  | Lymfadenopati |  |
| **Immunsystemet** |  |  | Anafylaktiske reaktioner, hypersensitivitet, allergisk hudreaktion |  |  |
| **Metabolisme og ernæring** |  |  |  | Diabetes mellitus, hyperurikæmi |  |
| **Psykiske forstyrrelser** |  |  | Depression, forværring af depression, aggressive tendenser, angst og humør­svingninger | Selvmord, selvmordsforsøg, selvmordstanker, psykotisk lidelse, unormal adfærd |  |
| **Nervesystemet** |  | Hovedpine |  | Benign intrakranial hypertension, kramper, døsighed, svimmelhed |  |
| **Øjne** | Blepharitis, conjunctivitis, tørre øjne, irritation af øjnene |  |  | Papilødem (som tegn på benign intercranial hypertension), katarakt, farveblindhed (farvesynsforstyrrel­ser), intolerans over for kontaktlinser, korneal uklarhed, nedsat nattesyn, keratitis, fotofobi, synsforstyrrelser sløret syn |  |
| **Øre og labyrint** |  |  |  | Nedsat hørelse |  |
| **Vaskulære sygdomme** |  |  |  | Vaskulitis (f.eks. Wegeners granulomatose, allergisk vaskulitis) |  |
| **Luftveje, thorax og mediastinum** |  | Nasofaryngitis, epistaxis, tørhed af næsen |  | Bronkospasmer (specielt hos patienter med astma), hæshed |  |
| **Mave-tarm-kanalen** |  |  |  | Inflammatorisk tarmsygdom, colitis, ileitis, pancreatitis, gastrointestinal hæmoragi, hæmoragisk diarré, kvalme, tørhed i halsen, (se pkt. 4.4) |  |
| **Lever og galdeveje** | Stigning af transaminaser (se pkt. 4.4) |  |  | Hepatitis |  |
| **Hud og subkutane væv** | Pruritus, erytematøst udslæt, dermatitis, cheilitis, tør hud, lokaliseret exfoliation, hudskørhed (risiko for friktionstraume) |  | Alopeci | Acne fulminans, forværring af akne, erytem (facial), eksantem, hår sygdomme, hirsutisme, negle dystrofi, paronykion, fotosensitivitet , pyogent granulom, hyperpigmentering, øget svedtendens | Erythema multiforme, Stevens-Johnsons Syndrom, toksisk epidermal nekrolyse |
| **Knogler, led, muskler og bindevæv** | Artralgier, myalgier, rygsmerter (særligt hos børn og unge patienter) |  |  | Artritis, calcinosis (forkalkninger af ligamenter og sener), epifyse præmatur fusion, exostosis, (hyperostosis), nedsat knogletæthed, tendonitis | Rhabdomyo­lyse, sacroiliitis |
| **Nyrer og urinveje** |  |  |  | Glomerulonephritis | Urethritis |
| **Det reproduktive system og mammae** |  |  |  |  | Seksuel dysfunktion inklusive erektil dysfunktion og nedsat libido, gynækomasti, vulvovaginal tørhed |
| **Almene symptomer og reaktioner på administrations­stedet** |  |  |  | Øget dannelse af granulationsvæv, utilpashed |  |
| **Undersøgelser** | Forhøjede triglycerider i blodet, nedsat højdensitetslipo-protein | Forhøjet kolesterol i blodet, forhøjet blodglucose, hæmaturi, proteinuri |  | Forhøjet kreatininphospho­kinase i blodet |  |

\* kan ikke estimeres ud fra de 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

* 1. **Overdosering**

Isotretinoin er et derivat af vitamin A. Selvom den akutte toksicitet af isotretinoin er lav, kan der, i tilfælde af overdosering som følge af uheld, optræde symptomer på hypervitaminosis A. Symptomerne på akut vitamin A toksicitet omfatter hovedpine, kvalme eller opkastning, omtågethed, irritabilitet og pruritus. Tegn og symptomer på overdosering som følge af uheld eller forsætlig overdosering med isotretinoin er formentlig de samme. Det kan forventes, at symptomerne er reversible og forsvinder uden behov for behandling.

* 1. **Udlevering**

NBS (kun til sygehuse og speciallæger i dermato-venerologi)

1. **FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

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

Virkningsmekanisme

Isotretinoin er en stereoisomer af all-trans retinoinsyre (tretinoin). Den nøjagtige virkningsmekanisme af isotretinoin er ikke fuldt klarlagt, men det er vist, at den observerede bedring af det kliniske billede ved svær akne er relateret til hæmning af talgkirtelaktivitet og en histologisk påvist reduktion af størrelsen af talgkirtler. Det er desuden påvist, at isotretinoin har en antiinflammatorisk effekt i huden.

Klinisk virkning og sikkerhed

Forøget horndannelse af talgkirtlens epitel medfører spredning af corneocytter i udførselsgangen og tilstopning med keratin og overskudstalg. Dette efterfølges af dannelsen af en komedon og til sidst af inflammatoriske læsioner. Isotretinoin hæmmer proliferationen af sebocytter og virker på akne ved at reetablere differentiations­programmet. Sebum er hovedsubstratet for væksten af *Propionibacterium acnes*,så nedsat talgproduktion hæmmer den bakterielle kolonisering af udførselsgangen.

* 1. **Farmakokinetiske egenskaber**

Absorption

Absorptionen af isotretinoin fra mave-tarm-kanalen varierer og er dosis-lineær inden for det terapeutiske område. Den absolutte biotilgængelighed kendes ikke, da stoffet ikke kan gives intravenøst til mennesker, men ekstrapolation fra forsøg på hunde tyder på en ret lav og variabel systemisk biotilgængelighed. Sammenlignet med faste fordobles biotilgængeligheden, når isotretinoin tages med føde.

Fordeling

Isotretinoin bindes i stor udstrækning til plasmaproteiner, hovedsageligt albumin (99,9 %). Distributionsvolumen for isotretinoin kendes ikke hos mennesker, da isotretinoin ikke findes i intravenøs form til mennesker. Der er kun lidt information tilgængelig vedrørende distributionen af isotretinoin ind i væv. Koncentrationen af isotretinoin i epidermis er kun det halve af koncentrationen i serum. Plasmakoncentrationen af isotretinoin er ca. 1,7 gange højere end i fuldblod på grund af dårlig penetration af isotretinoin ind i røde blodlegemer.

Biotransformation

Efter oral administration af isotretinoin er der identificeret tre hovedmetabolitter i plasma: 4-oxo-isotretinoin, tretinoin (all-transretinoinsyre) og 4-oxo-tretinoin. Metabolitterne har vist biologisk aktivitet i flere *in-vitro* tests. 4-oxo-isotretinoin har i et klinisk studie vist sig at bidrage signifikant til isotretinoins aktivitet (reduktion af sebumekskretionsraten til trods for manglende effekt på plasmakoncentrationerne af isotretinoin og tretinoin). Andre mindre metabolitter indbefatter glukuronidkonjugater. Hovedmetabolitten er 4-oxo-isotretinoin, hvis plasmakoncentrationer i steady-state er 2,5 gange højere end moderstoffets.

Isotretinoin og tretinoin (all-transretinoinsyre) metaboliseres reversibelt til hinanden (interkonverteres), og tretinoins metabolisme er derfor bundet sammen med isotretinoins. Det er beregnet, at 20-30 % af en isotretinoindosis metaboliseres ved isomerisation.

Enterohepatisk cirkulation kan spille en vigtig rolle i isotretinoins farmakokinetik hos mennesker.

Metabolismestudier *in vitro* har vist, at flere CYP-enzymer er involveret i isotretinoins omdannelse til 4-oxo-isotretinoin og tretinoin. Der er ikke en bestemt isoform, som har en dominerende rolle. Isotretinoin og dets metabolitter påvirker ikke CYP aktiviteten signifikant.

Elimination

Efter oral administration af radioaktivt mærket isotretinoin genfandtes omtrent lige store fraktioner af dosis i urin og fæces. Efter oral administration af isotretinoin til patienter med akne er den terminale eliminationshalveringstid af uomdannet aktivt stof i gennemsnit 19 timer. Den terminale eliminationshalveringstid af 4-oxo-isotretinoin er længere, gennemsnitlig 29 timer.

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

**Farmakokinetik i særlige patientpopulationer**

Nedsat leverfunktion

Da isotretinoin er kontraindiceret til patienter med leverinsufficiens, er der begrænset information om isotretinoins farmakokinetik hos denne patientpopulation.

Nedsat nyrefunktion

Nyreinsufficiens nedsætter ikke plasmaclearance af isotretinoin eller 4-oxo-isotretinoin signifikant.

* 1. **Non-kliniske sikkerhedsdata**

Akut toksicitet

Isotretinoins akutte orale toksicitet blev bestemt hos forskellige dyrearter. LD50 er ca. 2.000 mg/kg hos kaniner, ca. 3.000 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 holdepunkter for partielt hårtab og forhøjede plasmatriglycerider i højdosisgrupperne. Isotretinoins bivirkningsprofil hos gnavere minder således meget om den for vitamin A, men omfatter ikke de massive vævs- og organforkalkninger, som ses med vitamin A hos rotter. Ændringer i leverceller observeret med vitamin A opstod ikke med isotretinoin.

Alle observerede bivirkninger af hypervitaminosis A syndromet var spontant reversible efter ophør med isotretinoin. Selv forsøgsdyr i dårlig almentilstand kom sig for det meste i løbet af 1-2 uger.

Teratogenicitet

Som for andre derivater af vitamin A er det vist, at isotretinoin er teratogent og embryotoksisk i dyreforsøg.

På grund af isotretinoins teratogene potentiale, har administration til fertile kvinder terapeutiske konsekvenser (se pkt. 4.3, pkt. 4.4 og pkt. 4.6).

Mutagenicitet

I dyreforsøg var isotretinoin ikke mutagent, hverken *in vitro* eller *in vivo*.

1. **FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**
   1. **Hjælpestoffer**

Kapselfyld

Sojaolie, renset

Bivoks, gul

Sojaolie, hydrogeneret

Sojaolie, delvis hydrogeneret

Kapselskal

Gelatine

Glycerol

Titandioxid (E171)

Gul jernoxid (E172)

Rød jernoxid (E172)

* 1. **Uforligeligheder**

Ikke relevant.

* 1. **Opbevaringstid**

3 år.

* 1. **Særlige opbevaringsforhold**

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.

Opbevares i original yderpakning.

Hold æsken tæt tillukket for at beskytte mod lys.

* 1. **Emballagetype og pakningsstørrelser**

PVC/PE/PVDC/Al blister

Pakningsstørrelser: 30, 50, 60 og 100 stk.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

* 1. **Regler for** **bortskaffelse og anden håndtering**

Ingen særlige forholdsregler.

Al overskydende medicin skal afleveres på apoteket.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Pharmathen S.A.

6, Dervenakion str.

153 51 Pallini Attikis

Grækenland

**Repræsentant**

Orion Pharma A/S

Ørestads Boulevard 73

2300 København S

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

10 mg: 34932

20 mg: 34933

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

8. april 2005

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

29. februar 2024