

 14. november 2024

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Isotretinoin "Sandoz", bløde kapsler**

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

31530

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Isotretinoin "Sandoz"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

5 mg: Hver blød kapsel indeholder 5 mg isotretinoin.

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

*5 mg*

* cirka 73 mg sojaolie [renset sojaolie, hydrogeneret sojaolie og hydrogeneret vegetabilsk olie (sojaolie, type II)] og
* op til 4 mg sorbitol.

*10 mg*

* 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 4R red (E124).

*20 mg*

* 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 (E110).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Bløde kapsler

5 mg

Lysorange, ovale, bløde kapsler i størrelse 2. Kapslen har en længde på cirka 9,5 mm og en bredde på cirka 5,7 mm.

10 mg

Lilla, ovale, bløde kapsler i størrelse 3. Kapslen har en længde på cirka 11,1 mm og en bredde på cirka 6,8 mm.

20 mg

Råhvide til cremefarvede, ovale, bløde kapsler i størrelse 6. Kapslen har en længde på cirka 13,8 mm og en bredde på cirka 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), som er resistent over for relevant standardbehandling med systemiske antibakterielle midler og topisk behandling.

**4.2 Dosering og administration**

Dosering

Isotretinoin "Sandoz" bør kun ordineres af eller under supervision af en læge med erfaring i brug af systemiske retinoider til behandling af svær acne og fyldestgørende viden om risiciene ved isotretinoinbehandling og monitoreringskravene.

Kapslerne bør tages sammen med mad en eller to gange daglig.

*Pædiatrisk population*

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

*Voksne, herunder unge og ældre*

Behandlingen med isotretinoin bør startes med en dosis på 0,5 mg/kg daglig. Det terapeutiske respons på isotretinoin og visse af bivirkningerne er dosisafhængige og varierer fra patient til patient. Derfor skal dosis justeres individuelt under behandlingen. Hos de fleste patienter ligger dosis i området 0,5-1,0 mg/kg daglig.

Remission og recidivrater på lang sigt er snarere relateret til den totale dosis, der bliver givet, 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 behandlingskur på 16-24 uger er som regel tilstrækkelig til at opnå remission.

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

*Patienter med nedsat nyrefunktion*

Hos patienter med svært nedsat nyrefunktion bør behandlingen startes med en lavere dosis (f.eks. 10 mg/dag). Herefter øges dosis op til 1 mg/kg/dag, eller indtil patienten har nået 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 og deraf følgende længere behandlingsvarighed og højere risiko for recidiv. For at opnå størst mulig virkning hos disse patienter bør behandlingen som regel fortsættes med den højeste tolererede dosis.

Administration

Oral anvendelse.

Kapslerne må ikke tygges. De skal synkes hele.

**4.3 Kontraindikationer**

Isotretinoin "Sandoz" er kontraindiceret hos kvinder, der er gravide eller ammer (se pkt. 4.6).

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

Isotretinoin "Sandoz" er også kontraindiceret hos patienter med overfølsomhed over for isotretinoin eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Isotretinoin "Sandoz" indeholder renset sojaolie, hydrogeneret vegetabilsk olie (sojaolie, type II) og hydrogeneret sojaolie. Isotretinoin "Sandoz" er derfor kontraindiceret hos patienter, der er allergiske over for jordnødder eller soja.

Isotretinoin "Sandoz" 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

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

Isotretinoin "Sandoz" er strengt kontraindiceret hos

- Gravide kvinder

- Fertile kvinder, medmindre alle betingelser i svangerskabsforebyggelsesprogrammet opfyldes.

Svangerskabsforebyggelsesprogram

Dette lægemiddel er TERATOGENT.

Isotretinoin "Sandoz" 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 strengt månedlig opfølgning.
* Hun forstår og accepterer behovet for effektiv prævention under afbrydelse, 1 måned før behandlingen påbegyndet, igennem hele behandlingsforløbet og 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 hvis hun har amenoré, skal hun følge alle råd om effektiv prævention.
* Hun er informeret og forstår de mulige konsekvenser af en 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 forstår 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 angivet 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 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 alvorlige og kristisk misdannelse af fosteret. Denne risiko fortsætter, indtil lægemidlet er fuldstændig elimineret, hvilket er inden for en måned efter afslutning af behandlingen.

Prævention

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

Som minimumskrav skal fertile kvindelige patienter anvende mindst en 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 "Sandoz" er ophørt, selv hos patienter med amenoré.

Individuelle forhold bør vurderes i hvert tilfælde, når der skal 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 behandlingen påbegyndes*

Patienten bør få foretaget en medicinsk overvåget graviditetstest mindst en måned efter, at patienten er begyndt at anvende 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 graviditetstest 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 graviditetstest 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 "Sandoz" til 30 dage for at understøtte regelmæssig opfølgning, herunder graviditetstest og overvågning. Ideelt set bør graviditetstest, udstedelse af recept og udlevering af isotretinoin 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, ikke er tilstrækkelig stor til at være forbundet med isotretinoins teratogene virkninger. Mandlige patienter skal mindes om, at de ikke må dele deres medicin med nogen, slet ikke kvinder.

Yderligere forsigtighedsforanstaltninger

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

Patienterne bør ikke donere blod under behandlingen og i 1 måned efter seponering af Isotretinoin "Sandoz" 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 "Sandoz" vil indehaveren af markedsføringstilladelsen levere undervisningsmateriale for at forstærke advarslerne om de teratogene virkninger af Isotretinoin "Sandoz", rådgive om prævention før behandling 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 (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 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 Isotretinoin "Sandoz" 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 mulige hudreaktioner (se pkt. 4.8), bør patienterne informeres om 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.

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 Isotretinoin "Sandoz".

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 keratinisering. 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 Sandoz. 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 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. Isotretinoin "Sandoz" 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. Isotretinoin "Sandoz" 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 normaliseres som regel ved dosisreduktion eller seponering af behandlingen og kan også respondere på kostregulerende tiltag.

Isotretinoin er blevet forbundet med øgede plasmatriglyceridniveauer. Isotretinoin "Sandoz" 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. Isotretinoin "Sandoz" bør omgående seponeres hos patienter, der får svær (blodig) diarré.

Højrisikopatienter

Hos patienter med diabetes, adipositas, alkoholisme eller lipidmetabolismeforstyrrelser, der er i behandling med Isotretinoin "Sandoz", 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.

Isotretinoin "Sandoz" 10 mg indeholder også Ponceau 4R red (E124), som kan medføre allergiske reaktioner.

Isotretinoin "Sandoz" 20 mg indeholder også Sunset yellow FCF (E110), som kan medføre allergiske reaktioner.

**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 Isotretinoin "Sandoz" (se pkt. 4.3). Hvis graviditet indtræder under behandlingen med Isotretinoin "Sandoz" 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 der er derfor stor sandsynlighed for, at isotretinoin udskilles 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 sædcellernes 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.

Isotretinoin "Sandoz" 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 bør undlade at føre motorkøretøj, betjene maskiner og deltage i andre aktiviteter, hvor sådanne symptomer 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).

Tabel over bivirkninger

Forekomsten af bivirkninger, beregnet ud fra de samlede data fra kliniske studier omfattende 824 patienter og data efter markedsføringen, er angivet i tabellen nedenfor. 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.

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Systemorgan-klasse** | **Meget almindelig** | **Almindelig** | **Sjælden** | **Meget sjælden** | **Ikke kendt\*** |
| **Infektioner og parasitære sygdomme** |  |  |  | Gram-positive (mukokutane) bakterie-infektioner |  |
| **Blod og lymfesystem** | Trombocytope­ni, anæmi, trombocytose, øget erytrocyt-sedimenta­tionshastighed | Neutropeni |  | Lymfadenopati |  |
| **Immunsystemet** |  |  | Anafylaktiske reaktioner, overfølsom­hed, allergisk hudreaktion |  |  |
| **Metabolisme og ernæring** |  |  |  | Diabetes mellitus, hyperurikæmi |  |
| **Psykiske forstyrrelser** |  |  | Depression, forværring af depression, angst, aggressive tendenser, humør-svingninger | 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 (fx 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, lysfølsomheds-reaktion, pyogent granulom, hyper-pigmentering 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 | Rhabdomyolyse, 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 i blodet, nedsat højdensitets-lipoprotein | Øget blodkolesterol, øget blodglucose, hæmaturi, proteinuri |  | Øget kreatin-fosfokinase 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

**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 svær 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 samt 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: D 10 BA 01.

Virkningsmekanisme

Isotretinoin er en stereoisomer af all-trans-retinoinsyre (tretinoin). Den præcise virkningsmekanisme af isotretinoin 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 med 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 tom 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 hos mennesker 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 over 4.000 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 grupperne med høj dosering. 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 var spontant reversible 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**

Kapselindhold

α-Tocopherylacetat, all-rac-

Hydrogeneret vegetabilsk olie, type II

Sojaolie, hydrogeneret

Bivoks, gul

Sojaolie, renset

Kapselskal

Gelatine

Glycerol

Sorbitol, flydende, delvist dehydreret

Titandioxid (E171)

Vand, renset

*5 mg*
Jernoxid, rød (E172)

Jernoxid, gul (E172)

*10 mg*
Patent blue V (E131)

Ponceau 4R red (E124)

*20 mg*

Sunset yellow FCF (E110)

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

3 år.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Der er ingen særlige krav vedrørende opbevaringstemperaturer for dette lægemiddel.

Opbevares i den originale yderpakning.

Blisterkortene opbevares i den ydre karton for at beskytte mod lys.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

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

Pakningsstørrelser

5 mg: 30 og 100 kapsler.

10 mg: 30, 50, 60 og 100 kapsler.

20 mg: 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**

Sandoz A/S

Edvard Thomsens Vej 14

2300 København S

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

5 mg: 62364

10 mg: 62365

20 mg: 62366

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

27. maj 2020

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

14. november 2024