

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Isotracin 10 mg mjuka kapslar.

Isotracin 20 mg mjuka kapslar.

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Isotracin 10 mg: varje mjuk kapsel innehåller 10 mg isotretinoin.

Isotracin 20 mg: varje mjuk kapsel innehåller 20 mg isotretinoin.

Hjälpämnen med känd effekt:

Varje 10 mg mjuk kapsel innehåller:

- cirka 147 mg sojaolja [raffinerad sojaolja, hydrogenerad sojaolja och hydrogenerad vegetabilisk olja (sojaolja, typ II)]
- högst 5 mg sorbitol och
- mindre än 1 mg nykockin (E124).

Varje 20 mg mjuk kapsel innehåller:

- cirka 294 mg sojaolja [raffinerad sojaolja, hydrogenerad sojaolja och hydrogenerad vegetabilisk olja (sojaolja, typ II)]
- högst 7 mg sorbitol och
- mindre än 1 mg para-orange (E110).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Kapsel, mjuk

Isotracin 10 mg: violetta, storlek 3, ovala mjuka kapslar. En kapsel är cirka 11,1 mm lång och cirka 6,8 mm bred.

Isotracin 20 mg: benvita till krämfärgade, storlek 6, ovala mjuka kapslar. En kapsel är cirka 13,8 mm lång och cirka 8,1 mm bred.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Svåra former av akne (till exempel nodulär eller konglobat akne eller akne med risk för permanent ärrbildning) som inte kontrolleras med adekvat standardbehandling med systemiska antibakteriella läkemedel och lokalbehandling.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Isotracin ska endast förskrivas av eller under överinseende av läkare som har specialistkunskaper i användning av systemiska retinoider för behandling av svår akne samt är fullt införstådd med riskerna med isotretinoinbehandling och kraven på övervakning.

Kapslarna ska tas tillsammans med mat en eller två gånger dagligen.

Pediatrisk population

Isotracin ska inte användas för behandling av prepubertal akne och rekommenderas inte till barn under 12 år på grund av otillräckliga data avseende effekt och säkerhet.

Vuxna (även ungdomar och äldre):

Behandlingen med isotretinoin bör inledas med en dos på 0,5 mg/kg dagligen. Klinisk effekt av isotretinoin samt vissa av biverkningarna är dosrelaterade och varierar från patient till patient. Detta innebär att dosen måste justeras individuellt under behandlingen. För de flesta patienter ligger dosen på 0,5–1,0 mg/kg dagligen.

Långsiktig förbättrings- och återfallsfrekvens har ett närmare samband med den totala dos som administreras än med behandlingens duration eller daglig dos. Ingen väsentlig ytterligare behandlingsvinst har kunnat påvisas utöver en kumulativ behandlingsdos på 120–150 mg/kg. Behandlingens duration beror på den individuella dagliga dosen. En behandlingstid på 16–24 veckor är normalt tillräckligt för att uppnå förbättring.

Hos de flesta patienter uppnås fullständig utläkning av aknen efter en enda behandlingskur. Vid definitivt återfall kan ytterligare en behandlingskur med isotretinoin övervägas, med samma dagliga dos och kumulativa behandlingsdos. Eftersom ytterligare förbättring av aknen kan observeras upp till 8 veckor efter att behandlingen har avslutats bör en eventuell ytterligare behandlingskur inte övervägas förrän minst denna tidsperiod har förflutit.

Patienter med nedsatt njurfunktion

Hos patienter med svår njurinsufficiens bör behandlingen inledas med en lägre dos (t.ex. 10 mg/dag). Dosen bör därefter ökas upp till 1 mg/kg/dag eller tills patienten får maximal tolererad dos (se avsnitt 4.4).

Patienter med intolerans

Hos patienter som visar svår intolerans mot den rekommenderade dosen kan behandlingen fortsättas vid en lägre dos, med längre behandlingstid och ökad risk för återfall som följd. För att uppnå maximal effekt hos dessa patienter bör behandlingen normalt fortsättas vid högsta tolererade dos.

Administreringssätt

Oral användning.

4.3 Kontraindikationer

Isotracin är kontraindicerat för kvinnor som är gravida eller ammar (se avsnitt 4.6).

Isotracin är kontraindicerat för kvinnor i barnafödande ålder, såvida de inte uppfyller villkoren i Graviditetsförebyggande programmet (se avsnitt 4.4).

Isotracin är dessutom kontraindicerat för patienter med överkänslighet mot isotretinoin eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1. Isotracin innehåller raffinerad sojaolja hydrogenerad vegetabilisk olja och hydrogenerad sojaolja. Därför är Isotracin kontraindicerat för patienter som är allergiska mot jordnötter eller soja.

Isotracin är dessutom kontraindicerat för patienter med något av följande

- Leverinsufficiens
- Kraftigt förhöjda värden av blodfetter
- Hypervitaminos A
- Samtidig behandling med tetracykliner (se avsnitt 4.5)

4.4 Varningar och försiktighet

Teratogena effekter

Isotracin är en potent human teratogen som inducerar en hög frekvens av svåra och livshotande missbildningar.

Isotracin är absolut kontraindicerat för:

- Gravida kvinnor
- Fertila kvinnor om inte alla villkor i det graviditetsförebyggande programmet uppfylls

Graviditetsförebyggande program

Detta läkemedel är TERATOGENT.

Isotracin är kontraindicerat för fertila kvinnor, såvida de inte uppfyller samtliga villkor i nedanstående graviditetsförebyggande program:

- Kvinnan har svår akne (till exempel nodulär eller konglobat akne eller akne med risk för permanent ärrbildning) som inte kontrolleras med adekvat standardbehandling med systemiska antibakteriella läkemedel och lokalbehandling (se avsnitt 4.1).
- Möjlighet att bli gravid måste bedömas för alla kvinnliga patienter.
- Hon förstår den teratogena risken.
- Hon är införstådd med behovet av strikt uppföljning varje månad.
- Hon förstår och accepterar behovet av effektiva preventivmedel, utan uppehåll, med start 1 månad före behandlingen, under hela behandlingsperioden och under ytterligare 1 månad efter behandlingens slut. Åtminstone ett mycket effektivt preventivmedel (dvs. i en användaroberoende form) eller två kompletterande användarberoende preventivmedel ska användas.
- De individuella omständigheterna ska utvärderas i varje enskilt fall när preventivmedel ska väljas. Det är viktigt att involvera patienten i diskussionen för att säkerställa hennes engagemang och följsamhet med de valda åtgärderna.
- Även om hon har amenorré måste hon följa samtliga råd om effektiva preventivmedel.
- Hon är informerad om och förstår de möjliga konsekvenserna av en graviditet och vikten av att snabbt kontakta läkaren om det finns en risk för graviditet eller om hon skulle kunna vara gravid.
- Hon är införstådd med och accepterar behovet av att genomgå regelbundna graviditetstest, före behandling, helst en gång i månaden under behandling och 1 månad efter avslutad behandling.
- Hon har bekräftat att hon är införstådd med de risker och nödvändiga försiktighetsåtgärder som associeras med användningen av isotretinoin.

Dessa villkor gäller även kvinnor som i nuläget inte är sexuellt aktiva, såvida inte förskrivaren anser att det finns tungt vägande skäl som indikerar att det inte finns någon risk för graviditet.

Förskrivaren måste säkerställa följande:

- Att patienten uppfyller ovanstående villkor för att förhindra graviditet, däribland bekräftelse på att hon har förstått ovanstående på ett tillfredställande sätt.
- Att patienten har godkänt ovanstående villkor.
- Att patienten förstår att hon måste använda ett mycket säkert preventivmedel på ett konsekvent och korrekt sätt (dvs. en användaroberoende form) eller två komplementära användarberoende former av preventivmedel, under minst 1 månad före behandlingen och fortsätta att använda ett effektivt preventivmedel under hela behandlingsperioden och under minst 1 månad efter avslutande av behandlingen.
- Att ett negativt resultat från ett graviditetstest har erhållits före, under tiden och 1 månad efter avslutande av behandlingen. Datum för och resultaten från graviditetstesterna ska dokumenteras.

Om en kvinna som behandlas med isotretinoin blir gravid måste behandlingen avbrytas och patienten ska remitteras till en läkare som är specialiserad på eller har erfarenhet av teratologi för utvärdering och rådgivning.

Skulle graviditet inträffa efter avslutad behandling finns det en risk för svår och allvarlig missbildning hos fostret. Denna risk kvarstår tills produkten helt har eliminerats, vilket är inom en månad efter avslutad behandling.

Preventivmedel

Kvinnliga patienter måste försees med omfattande information om att förhindra graviditet och bör remitteras till preventivmedelsrådgivning om de inte använder effektivt preventivmedel i nuläget. Om den förskrivande läkaren inte har möjlighet att tillhandahålla sådan information ska patienten hänvisas till relevant sjukvårdspersonal.

Minimikravet är att fertila kvinnliga patienter måste använda minst ett effektivt preventivmedel (dvs. en användarberoende form) eller två komplementära användarberoende former av preventivmedel. Preventivmedlet ska användas under minst 1 månad före behandlingen och fortsätta att användas under hela behandlingsperioden och under minst 1 månad efter avslutad behandling med Isotracin, även hos patienter med amenorré.

När preventivmedlet ska väljas ska de individuella omständigheterna i varje enskilt fall utvärderas. Det är viktigt att involvera patienten i diskussionen för att säkerställa hennes engagemang och följsamhet med de valda åtgärderna.

Graviditetstest

Det är rekommenderat att medicinskt övervakade graviditetstester med en sensitivitet på minst 25 mIU/ml utförts i enlighet med lokal praxis, enligt följande:

Innan behandlingen påbörjas:

Minst 1 månad efter att patienten har börjat använda preventivmedel och kort före den första förskrivningen (företrädesvis några dagar) ska patienten genomgå ett medicinskt övervakat graviditetstest. Detta test ska säkerställa att patienten inte är gravid när hon börjar behandlingen med isotretinoin.

Uppföljningsbesök

Uppföljningsbesök bör bokas regelbundet, helst en gång i månaden. Behovet av upprepade medicinskt övervakade graviditetstester varje månad ska avgöras enligt lokal praxis med hänsyn till patientens sexuella aktivitet och den senaste tidens menstruationsanamnes (onormal menstruation, utebliven menstruation eller amenorré) och preventivmedel. Vid behov ska ett uppföljande graviditetstest göras samma dag som förskrivningsbesöket eller högst 3 dagar före besöket hos förskrivaren.

Behandlingens slut

Kvinnor ska genomgå ett slutligt graviditetstest 1 månad efter avslutad behandling.

Förskrivnings- och expedieringsbegränsningar

Förskrivning av Isotracin till fertila kvinnor bör begränsas till 30 dagars behandling för att möjliggöra regelbunden uppföljning, inklusive graviditetstester och övervakning. Helst ska graviditetstest, utskrift av recept och expediering av isotretinoin ske samma dag.

Denna månadsvisa uppföljning gör det möjligt att säkerställa att regelbundna graviditetstester och övervakning genomförs och att patienten inte är gravid innan hon fortsätter med läkemedlet.

Manliga patienter

Tillgängliga data tyder på att den nivå av exponering som modern utsätts för via sperma från patienter som får isotretinoin inte är tillräckligt hög för att associeras med de teratogena effekterna

av isotretinoin. Manliga patienter ska påminnas om att de inte får dela med sig av läkemedlet till någon annan, särskilt inte till kvinnor.

Ytterligare försiktighetsåtgärder

Patienterna ska instrueras att aldrig ge detta läkemedel till någon annan och att återlämna eventuella oanvända kapslar till apoteket när behandlingen är avslutad.

Patienter ska inte lämna blod under behandlingen och inom 1 månad efter utsättning av Isotracin på grund av den möjliga risken för fostret hos en gravid kvinna som får en blodtransfusion.

Utbildningsmaterial

För att hjälpa förskrivare, apotekspersonal och patienter att undvika fostrexponering för Isotracin ska innehavaren av godkännande för försäljning tillhandahålla utbildningsmaterial för att förstärka varningarna för teratogeniciteten hos Isotracin, för att betona vikten av preventivmedel innan behandlingen inleds och för att ge vägledning om behovet av graviditetstester.

Läkaren ska förse samtliga patienter, både manliga och kvinnliga, med fullständig patientinformation om den teratogena risken och de stränga åtgärderna för att förhindra graviditet som specificeras i avsnittet "Graviditetsförebyggande program".

Psykiatriska tillstånd

Depression, försämring av befintlig depression, oro/ångest, tendens till aggressivitet, humörsvängningar, psykotiska symtom och, i mycket sällsynta fall, har självmordstankar, självmordsförsök och självmord rapporterats hos patienter som behandlats med isotretinoin (se avsnitt 4.8). Särskild försiktighet ska iakttas för patienter med depression i anamnesen, och alla patienter ska övervakas noggrant beträffande tecken på depression och ska remitteras till lämplig behandling om nödvändigt. Att avbryta behandlingen med isotretinoin är eventuellt inte tillräckligt för att lindra symtomen och därför kan ytterligare psykiatrisk eller psykologisk utvärdering vara nödvändig.

Medvetenhet hos familj och vänner kan vara till hjälp för att upptäcka en försämring av patientens psykiska hälsa.

Hud och subkutan vävnad

Akut försämring av akne förekommer ibland inledningsvis under behandlingen, men detta avtar med fortsatt behandling, vanligen inom 7–10 dagar, och vanligen krävs ingen dosjustering.

Exponering för intensivt solljus eller UV-strålning bör undvikas. Vid behov ska en solskyddsprodukt med hög skyddsfaktor, minst SPF 15, användas.

Aggressiv kemisk dermabrasion och hudbehandling med laser ska undvikas av patienter som får isotretinoin under en period på 5–6 månader efter avslutad behandling, på grund av risken för hypertrofisk ärrbildning på atypiska områden och i mer sällsynta fall postinflammatorisk hyper- eller hypopigmentering i de behandlade områdena. Hårborttagning med vax bör undvikas av patienter som får isotretinoin under en period på minst 6 månader efter avslutad behandling, på grund av risken för avskrapning av epidermis.

Samtidig administrering av isotretinoin och lokala keratolytiska eller exfoliativa medel mot akne bör undvikas eftersom lokal irritation kan förvärras (se avsnitt 4.5).

Patienterna bör rådas att använda en fuktgivande hudsalva eller hudkräm och läppbalsam från det att behandlingen inleds, eftersom Isotracin sannolikt orsakar torr hud och torra läppar.

Erythema multiforme (EM), Stevens-Johnsons syndrom (SJS), toxisk epidermal nekrolys (TEN) och akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP), vilka kan vara livshotande eller dödliga, har

rapporterats i samband med behandling med Isotracin (se avsnitt 4.8).

Patienter ska informeras om tecken och symtom samt övervakas noggrant med avseende på allvarliga kutana biverkningarna och att de omedelbart ska uppsöka läkare om de observerar några indikativa tecken eller symtom.

Om tecken eller symtom som tyder på dessa reaktioner uppstår, ska behandling med Isotracin omedelbart upphöra och alternativ behandling övervägas (efter vad som är lämpligt).

Om patienten har utvecklat en allvarlig kutan biverkning som SJS, TEN eller AGEF eller vid användning av Isotracin, får behandling med Isotracin inte återupptas för patienten vid något tillfälle.

Allergiska reaktioner

Sällsynta fall av anafylaktiska reaktioner har rapporterats, i vissa fall efter tidigare lokal exponering för retinoider. Sällsynta fall av allergiska hudreaktioner har rapporterats. Allvarliga fall av allergisk vaskulit, ofta med purpura (blåmärken och röda fläckar) på extremiteterna samt extrakutant engagemang har rapporterats. Vid allvarliga allergiska reaktioner ska behandlingen avbrytas och patienten övervakas noggrant.

Isotracin 10 mg: Nyckockin. Kan orsaka allergiska reaktioner.

Isotracin 20 mg: Para-orange. Kan orsaka allergiska reaktioner.

Ögon

Torra ögon, hornhinneopacitet, försämrat mörkerseende och keratit försvinner vanligen efter avslutad behandling. Torra ögon som inte har försvunnit efter avslutad behandling har rapporterats. Torra ögon kan avhjälpas genom att man applicerar en smörjande ögonsalva eller tårersättningsmedel. Kontaktlinsintolerans kan uppstå och kan innebära att patienten måste bära glasögon under behandlingen.

Försämrat mörkerseende har också rapporterats och uppstod plötsligt hos vissa patienter (se avsnitt 4.7). Patienter som upplever synsvårigheter ska remitteras till oftalmolog för expertutlåtande. Utsättning av Isotracin kan vara nödvändigt.

Muskuloskeletala systemet och bindväv

Myalgi, artralgi och förhöjda värden av kreatinfosfokinas i serum har rapporterats hos patienter som får isotretinoin, särskilt hos patienter som är mycket fysiskt aktiva (se avsnitt 4.8). I vissa fall kan detta utvecklas till eventuell livshotande rabdomyolys.

Benförändringar inklusive prematur epifysslutning, hyperostos och förkalkning av senor och ligament har förekommit efter flera års administrering vid mycket höga doser för behandling av keratiniseringsrubbingar. Dosnivåerna, behandlingens varaktighet och den totala kumulativa dosen för dessa patienter överskred i allmänhet kraftigt det som rekommenderas för behandling av akne.

Sakroilit har rapporterats hos patienter som exponerats för isotretinoin. För att skilja sakroilit från andra orsaker till ryggsmärta hos patienter med kliniska tecken på sakroilit kan ytterligare bedömning behövas, bland annat med bilddiagnostiska metoder såsom MR. I fall som rapporterats efter godkännande för försäljning förbättrades sakroiliten efter utsättning av Isotracin och lämplig behandling.

Benign intrakraniell hypertension

Fall av benign intrakraniell hypertension har rapporterats, varav några i samband med samtidig användning av tetracykliner (se avsnitt 4.3 och 4.5). Tecken och symtom på benign intrakraniell hypertension är bland annat huvudvärk, illamående och kräkning, synstörningar och papillödem. Patienter som utvecklar benign intrakraniell hypertension bör omedelbart sluta att ta Isotracin.

Lever och gallvägar

Leverenzymerna bör kontrolleras innan behandlingen påbörjas, en månad efter att behandlingen har

påbörjats och därefter med tre månaders intervall, såvida inte mer frekvent övervakning är kliniskt indicerad. Övergående och reversibla förhöjningar av levertransaminaser har rapporterats. I många fall har dessa förändringar legat inom det normala intervallet och värdena har återgått till ursprunglig nivå under behandlingen. Vid bestående kliniskt relevant förhöjning av transaminasnivåerna bör dock en sänkning av dosen eller utsättning av behandlingen övervägas.

Njurinsufficiens

Njurinsufficiens och njursvikt påverkar inte de farmakokinetiska egenskaperna hos isotretinoin. Därför kan Isotracin ges till patienter med njurinsufficiens. Det är emellertid rekommenderat att patienterna börjar med en låg dos och titreras upp till den maximala tolererade dosen (se avsnitt 4.2).

Lipidmetabolism

Lipider i serum (fastevärden) bör kontrolleras innan behandlingen påbörjas, en månad efter att behandlingen har påbörjats och därefter med 3 månaders intervall, såvida inte mer frekvent övervakning är kliniskt indicerad. Förhöjda värden av lipider i serum återgår vanligen till normal nivå när dosen reduceras eller behandlingen avbryts och kan även svara på kostförändringar.

Isotretinoin har associerats med en ökning av triglyceridnivåerna i plasma. Isotracin ska sättas ut om hypertriglyceridemin inte kan kontrolleras på en acceptabel nivå eller om symtom på pankreatit uppstår (se avsnitt 4.8). Nivåer över 800 mg/dl eller 9 mmol/l associeras ibland med akut pankreatit, vilket kan vara livshotande.

Magtarmkanalen

Isotretinoin har associerats med inflammatorisk tarmsjukdom (inklusive regional ileit) hos patienter som inte tidigare haft magtarmsjukdomar. Patienter som upplever svår (blodig) diarré ska omedelbart sluta att ta Isotracin.

Fruktosintolerans

Isotracin innehåller sorbitol. Patienter med hereditär fruktosintolerans ska inte ta detta läkemedel.

Högriskpatienter

För patienter som lider av diabetes, övervikt, alkoholism eller störd lipidmetabolism, och som får behandling med Isotracin, kan mer frekventa kontroller av serumvärden av lipider och/eller blodsocker vara nödvändigt. Förhöjda fastevärden för blodsocker har rapporterats, och nya fall av diabetes har diagnostiserats under behandling med isotretinoin.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Patienterna får inte ta A-vitamin som samtidig behandling på grund av risken för att utveckla hypervitaminos A.

Fall av benign intrakraniell hypertension (pseudotumor cerebri) har rapporterats vid samtidig användning av isotretinoin och tetracykliner. Samtidig behandling med tetracykliner måste därför undvikas (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Samtidig administrering av isotretinoin och topikala keratolytiska eller exfoliativa medel mot akne bör undvikas eftersom lokal irritation kan förvärras (se avsnitt 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet:

Graviditet är en absolut kontraindikation för behandling med Isotracin, (se avsnitt 4.3). Kvinnor i barnafödande ålder ska använda effektivt preventivmedel med start 1 månad före behandlingen, under tiden och upp till en månad efter avslutad behandling. Om patienten trots försiktighetsåtgärderna blir gravid under behandlingen med Isotracin eller under månaden därefter är risken mycket stor för svåra och allvarliga

missbildningar hos fostret.

De missbildningar av fostret som associeras med exponering för isotretinoin är bland andra missbildningar i centrala nervsystemet (hydrocefalus, cerebellära missbildningar/abnormaliteter, mikrocefali), ansiktsdysmorfier, gomspalt, missbildningar av ytterörat (avsaknad av ytteröra, små eller inga yttre hörselgångar), ögonabnormaliteter (mikroftalmi), kardiovaskulära missbildningar (konotrunkala missbildningar såsom Fallots tetrad, transposition av de stora blodkärlen, septumdefekter) samt abnormalitet i tymus och bisköldkörtel. Det föreligger också en ökad incidens av spontana aborter.

Om en kvinna som behandlas med Isotracin, blir gravid måste behandlingen avbrytas och patienten ska remitteras till en läkare som är specialiserad på eller har erfarenhet av teratologi för utvärdering och rådgivning.

Amning:

Isotretinoin är ytterst lipofilt och därför är det högst sannolikt att det överförs till bröstmjolk. På grund av risken för biverkningar hos det exponerade barnet via bröstmjölken är användning av isotretinoin kontraindicerad hos ammande mödrar (se avsnitt 4.3).

Fertilitet:

Isotretinoin i terapeutiska doser påverkar inte antalet spermier, deras rörlighet eller morfologi och äventyrar inte embryots bildning eller utveckling om det är mannen som använder isotretinoin.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Isotracin kan ha effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

Ett antal fall av försämrat mörkerseende har förekommit under behandling med isotretinoin och har i sällsynta fall kvarstått efter behandlingen (se avsnitt 4.4 och 4.8). Eftersom detta uppstod plötsligt hos vissa patienter bör patienterna varnas för detta potentiella problem och uppmanas att vara försiktiga när de framför fordon eller använder maskiner.

Det har i mycket sällsynta fall rapporterats dåsighet, yrsel och synstörningar. Patienterna bör varnas för att de, om någon av dessa effekter uppstår, inte ska framföra fordon, använda maskiner eller delta i andra aktiviteter som innebär att dessa symtom kan göra att de själva eller andra utsätts för risker.

4.8 Biverkningar

Vissa av de biverkningar som associeras med användning av isotretinoin är dosrelaterade. Biverkningarna är i allmänhet reversibla efter dosändring eller utsättning av behandlingen, men vissa kan kvarstå även efter avslutad behandling. Följande symtom är de vanligaste biverkningarna som har rapporterats med isotretinoin: torr hud, torra slemhinnor, till exempel på läpparna (keilit), i näsan (epistaxis) och ögonen (konjunktivit).

Tabell över biverkningar

Incidensen för dessa biverkningar har beräknats utifrån poolade data från kliniska prövningar som omfattade 824 patienter samt utifrån data som framkommit efter läkemedlets godkännande.

Biverkningarna är listade nedan efter MedDRA klassificering av organsystem och kategorier av frekvens. Frekvenskategorier definieras som:

Mycket vanliga ($\geq 1/10$), Vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$), Mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$ till $< 1/100$), Sällsynta ($\geq 1/10\,000$ till $< 1/1\,000$), Mycket sällsynta ($< 1/10\,000$), Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Inom varje frekvensgrupp och klassificering av organsystem presenteras biverkningarna i ordningsföljd efter minskande allvarlighetsgrad.

Organsystem-klassificering	Mycket vanliga	Vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens*
Infektioner och infestationer				Grampositiv (mukokutan) bakteriell infektion	
Blodet och lymfsystemet	Trombocytopeni, anemi, trombocytos, förhöjd sänka	Neutropeni		Lymfadenopati	
Immunsystemet			Anafylaktiska reaktioner, överkänslighet, allergiska hudreaktioner		
Metabolism och nutrition				Diabetes mellitus, hyperurikemi	
Psykiatriska tillstånd			Depression, förvärrad depression, oro/ångest, tendens till aggressivitet, humör-svängningar.	Självmod, självmordsförsök, självmordstankar, psykotisk störning, onormalt beteende	
Centrala och perifera nervsystemet		Huvudvärk		Benign intrakraniell hypertension, konvulsioner, dåsighet, yrsel	
Ögon	Blefarit, konjunktivit, torra ögon, ögonirritation			Papillödem (som ett tecken på benign intrakraniell hypertension), katarakt, färgblindhet (nedsatt färgseende), kontaktlins-intolerans, hornhinneopacitet, nedsatt mörkerseende, keratit, ljusskygghet, synstörningar, dimsyn	
Öron och balansorgan				Nedsatt hörsel	
Blodkärl				Vaskulit (exempelvis Wegeners granulomatos, allergisk vaskulit)	
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum		Nasofaryngit, epistaxis, torr näsa		Bronkospasm (särskilt hos patienter med astma), heshet	
Magtarmkanalen				Inflammatorisk tarmsjukdom kolit, ileit, pankreatit	Analfissur

Organsystem-klassificering	Mycket vanliga	Vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens*
				gastrointestinal blödning blodig diarré illamående torr hals (se avsnitt 4.4)	
Lever och gallvägar	Förhöjt transaminas (se avsnitt 4.4)			Hepatit	
Hud och subkutan vävnad	Pruritus, utslag erytematöst, dermatit, keilit, torr hud, lokaliserad exfoliation, skör hud (risk för friktionstrauma)		Alopeeci	Fulminant akne, förvärrad akne (uppblossande akne), erytem (ansikte), exantem, hårsjukdomar, hirsutism, nageldystrofi, paronyki, ljuskänslighetsreaktion, pyogent granulom, hyperpigmentering av huden, ökad svettning	Erythema multiforme, Stevens-Johnsons syndrom, toxisk epidermal nekrolys, akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP)
Muskulo-skeletala systemet och bindväv	Artralgi, myalgi, ryggsmärta (särskilt hos barn och ungdomar)			Artrit, kalcinos (förkalkning av ligament och senor), prematur epifysslutning, exostos, (hyperostos), nedsatt bentäthet, tendonit	Rabdomyolys, Sakroilit
Njurar och urinvägar				Glomerulonefrit	Uretrit
Reproduktionsorgan och bröstkörtel					Sexuell dysfunktion inklusive erektil dysfunktion och minskad libido, gynekomasti, vulvovaginal torrhet
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället				Granulerad vävnad (ökad bildning av), sjukdomskänsla	
Undersökningar och provtagningar	Ökade nivåer av triglycerider i blodet, minskat HDL-värde	Förhöjt kolesterol i blodet, förhöjt blodsocker, hematuri, proteinuri		Förhöjt kreatinfosfokinas i blodet	

*kan inte beräknas från tillgängliga data

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala
www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Isotretinoin är ett derivat av A-vitamin. Även om den akuta toxiciteten för isotretinoin är låg, kan tecken på hypervitaminos A uppstå vid oavsiktlig överdosering. Manifestationerna av akut vitamin A- toxicitet är bland andra svår huvudvärk, illamående eller kräkning, dåsighet, irritabilitet och pruritus. Tecken och symtom på oavsiktlig eller avsiktlig överdosering med isotretinoin är troligen liknande. Dessa symtom kan förväntas vara reversibla och avta utan behov av behandling.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: medel mot akne, retinoider för behandling av akne.

ATC-kod: D10BA01

Verkningsmekanism

Isotretinoin är en stereoisomer av all-trans-retinoinsyra (tretinoin). Den exakta verkningsmekanismen för isotretinoin har ännu inte klarlagts i detalj, men man har konstaterat att den förbättring som observeras i den kliniska bilden av svår akne är associerad med hämmad talgkörtelaktivitet och histologiskt påvisad reduktion av talgkörtlarnas storlek. Dessutom har isotretinoin konstaterats ha en antiinflammatorisk dermal effekt.

Klinisk effekt och säkerhet

Ökad förhornning av talgkörtelns epitel leder till avstötning av korneocyter i körtelgången samt blockering av keratin och talgöverskott. Detta följs av komedonbildning och så småningom inflammatoriska lesioner. Isotretinoin hämmar proliferationen av sebocyter och tycks verka mot akne genom att återställa differentieringen. Talg är ett viktigt substrat för tillväxten av *Propionibacterium acnes*, varför minskad talgproduktion hämmar bakteriell kolonisering av utförsgången.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Absorptionen av isotretinoin från magtarmkanalen är varierande och doslinjär över det terapeutiska intervallet. Den absoluta biotillgängligheten för isotretinoin har inte bestämts, eftersom substansen inte finns tillgänglig som intravenös beredning för humant bruk, men extrapolering från studier på hund antyder en relativt låg och varierande systemisk biotillgänglighet. När isotretinoin tas tillsammans med föda fördubblas biotillgängligheten jämfört med om det tas på fastande mage.

Distribution

Isotretinoin är i stor utsträckning bundet till plasmaproteiner, huvudsakligen albumin (99,9 %). Distributionsvolymen för isotretinoin hos människa har inte bestämts eftersom isotretinoin inte finns tillgängligt som intravenös beredning för humant bruk. När det gäller människor finns endast knapphändig information om vävnadsdistributionen av isotretinoin. Koncentrationerna av isotretinoin i epidermis är endast hälften så höga som i serum. Plasmakoncentrationerna av isotretinoin är omkring 1,7 gånger högre än i helblod på grund av dålig penetrering av isotretinoin i

röda blodkroppar.

Metabolism

Efter oral administrering av isotretinoin har tre huvudsakliga metaboliter identifierats i plasma: 4-oxo-isotretinoin, tretinoin, (all-trans-retinoinsyra) och 4-oxo-tretinoin. Dessa metaboliter har visat biologisk aktivitet i flera *in vitro*-tester. 4-oxo-isotretinoin har i en klinisk studie visat sig bidra signifikant till isotretinoins effekt (reducerad talgutsöndringshastighet trots icke mätbara plasmanivåer av isotretinoin och tretinoin). Andra mindre metaboliter är till exempel glukuronidkonjugat. Den huvudsakliga metaboliten är 4-oxo-isotretinoin med plasmakoncentrationer vid steady-state som är 2,5 gånger högre än ursprungssubstansens.

Isotretinoin och tretinoin (all-trans-retinoinsyra) metaboliseras reversibelt (interkonverteras) och metabolismen av tretinoin är därför förbunden med den för isotretinoin. Man uppskattar att 20–30 % av en isotretinoindos metaboliseras genom isomerisering.

Enterohepatisk cirkulation kan spela en betydelsefull roll i farmakokinetiken av isotretinoin hos människa. Metabolismstudier *in vitro* visar att flera CYP-enzymers är inblandade i metabolismen av isotretinoin till 4-oxo-isotretinoin och tretinoin. Ingen enskild isoform förefaller ha en dominerande roll. Isotretinoin och dess metaboliter påverkar inte CYP-aktiviteten i någon högre grad.

Eliminering

Efter oral administrering av radioaktivmärkt isotretinoin återfanns ungefär lika stora dosfraktioner i urin och faeces. Efter oral administrering av isotretinoin är den slutgiltiga halveringstiden för eliminering av oförändrad substans hos patienter med akne i medeltal 19 timmar. Den slutgiltiga halveringstiden för eliminering av 4-oxo-isotretinoin är längre med ett medelvärde på 29 timmar.

Isotretinoin är en fysiologisk retinoid och endogena retinoidkoncentrationer uppnås inom cirka två veckor efter isotretinoinbehandlingens slut.

Nedsatt leverfunktion

Eftersom isotretinoin är kontraindicerat för patienter med nedsatt leverfunktion är informationen om kinetiken av isotretinoin begränsad för denna patientgrupp.

Nedsatt njurfunktion

Njursvikt reducerar inte plasmaclearance av isotretinoin eller 4-oxo-isotretinoin signifikant.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Akut toxicitet

Den akuta orala toxiciteten hos isotretinoin har fastställts hos olika djurslag. LD₅₀ är omkring 2 000 mg/kg för kanin, omkring 3 000 mg/kg för mus och över 4 000 mg/kg för råtta.

Kronisk toxicitet

En långtidsstudie på råtta som pågick i över två år (isotretinoindoserna 2, 8 och 32 mg/kg/dag) visade tecken på partiellt hårfall och förhöjda plasmatriglycerider för de högre doserna. Biverkningsspektrat för isotretinoin hos gnagare påminner därmed om A-vitamin, men innefattar inte den kraftiga vävnads- och organförkalkning som observerats med A-vitamin hos råtta. Levercellförändringar som observerats med A-vitamin förekom inte med isotretinoin. Alla observerade biverkningar som förekommer vid hypervitaminos A-syndrom var spontant reversibla efter utsättning av isotretinoin. Även försöksdjur med dåligt allmäntillstånd hade i stort sett återhämtat sig inom 1–2 veckor.

Teratogenicitet

Liksom andra derivat av A-vitamin har isotretinoin i djurförsök visat sig vara teratogent och embryotoxiskt.

På grund av den teratogena potentialen hos isotretinoin finns det terapeutiska konsekvenser vid administrering till kvinnor i barnafödande åldrar (se avsnitt 4.3, 4.4 och 4.6).

Mutagenicitet

Isotretinoin har inte visat sig vara mutagent i djurförsök *in vitro* eller *in vivo*.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

all-*rac*- α -Tokoferylacetat
hydrogenerad vegetabilisk olja, typ II
sojaolja, hydrogenerad
gult vax
sojaolja, raffinerad
gelatin
glycerol
sorbitol, flytande, partiellt dehydratiserad
titandioxid (E171)
renat vatten

10 mg: patentblått V (E131)

nykockin (E124).

20 mg: para-orange (E110).

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

Isotracin 10 mg mjuka kapslar: 3 år.

Isotracin 20 mg mjuka kapslar: 3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C. Förvaras i originalförpackningen. Förvara blistret i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Orange PVC/TE/PVdC-aluminiumblister.

10 mg mjuka kapslar

Förpackningsstorlekar: 30, 50, 60 och 100 kapslar

20 mg mjuka kapslar

Förpackningsstorlekar: 30, 50, 60 och 100 kapslar

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktions

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

2care4 Generics ApS
Stenhuggervej 12-14
6710 Esbjerg V
Danmark

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

10 mg: 59029
20 mg: 59030

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2021-02-26/2025-09-22

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2026-07-06