

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Isotretinoin Orifarm 10 mg kapslar, mjuka

Isotretinoin Orifarm 20 mg kapslar, mjuka

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

10 mg:

Varje kapsel, mjuk innehåller 10 mg isotretinoin.

Hjälpämnen med känd effekt:

107 mg sojaolja, raffinerad/kapsel, mjuk

20 mg sojaolja, hydrogenerad/kapsel, mjuk

25 mg sojaolja, delvis hydrogenerad/kapsel, mjuk

20 mg

Varje kapsel, mjuk innehåller 20 mg isotretinoin.

Hjälpämnen med känd effekt:

214 mg sojaolja, raffinerad/kapsel, mjuk

40 mg sojaolja, hydrogenerad/kapsel, mjuk

50 mg sojaolja, delvis hydrogenerad/kapsel, mjuk

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Kapsel, mjuk

10 mg: Ovala, rödorange gelatinkapslar, mjuka (cirka 11 x 7 mm).

20 mg: Ovala, rödorange gelatinkapslar, mjuka (cirka 13 x 8 mm).

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 administreringssätt

Isotretinoin 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.

Vuxna (även ungdomar och äldre) och barn i åldrarna 12 år 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.

Pediatrisk population

Isotretinoin Orifarm rekommenderas inte till barn under 12 år på grund av otillräckliga data avseende effekt och säkerhet.

Patienter med svår njurinsufficiens

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.

4.3 Kontraindikationer

Isotretinoin är kontraindicerat för kvinnor som är gravida eller ammar. (Se avsnitt 4.6).

Isotretinoin är kontraindicerat för kvinnor i barnafödande ålder, såvida de inte uppfyller villkoren i nedanstående program för att förhindra graviditet (se avsnitt 4.4).

Isotretinoin är dessutom kontraindicerat för patienter med något av följande:

- Leverinsufficiens
- Kraftigt förhöjda värden av blodfetter
- Hypervitaminos A
- Överkänslighet mot den aktiva substansen, soja, jordnötter eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1

Samt för patienter som:

- Får samtidig behandling med tetracykliner (se avsnitt 4.5)

4.4 Varningar och försiktighet

Teratogena effekter

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

Isotretinoin Orifarm är absolut kontraindicerat för:

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

Graviditetsförebyggande program

Detta läkemedel är TERATOGENT.

Isotretinoin 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 "Terapeutiska indikationer").
- 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 användarberoende 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 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 användarberoende 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 föras 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, 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 av [substansnamn] (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 Isotretinoin Orifarm 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 Orifarm ske samma dag.

Denna månadsvisa uppföljning gör det möjligt att säkerställa att regelbundna graviditetstester och övervakning genomförts 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 Orifarm inte är tillräckligt hög för att associeras med de teratogena effekterna av Isotretinoin Orifarm. 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 isotretinoin 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 fosterexponering för isotretinoin ska innehavaren av godkännande för försäljning tillhandahålla utbildningsmaterial för att förstärka varningarna för teratogeniciteten hos isotretinoin, 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".

Psykiska störningar

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 isotretinoin sannolikt orsakar torr hud och torra läppar.

Det har förekommit rapporter efter läkemedlets godkännande om allvarliga hudreaktioner (t.ex. erythema multiforme (EM), Stevens-Johnsons syndrom (SJS) och toxisk epidermal nekrolys (TEN)) som har associerats med användning av isotretinoin. Eftersom dessa biverkningar kan vara svåra att skilja från andra hudreaktioner som kan uppstå (se avsnitt 4.8) ska patienterna upplysas om tecken och symtom samt övervakas noggrant med avseende på allvarliga hudreaktioner. Om det föreligger en misstänkt allvarlig hudreaktion ska behandlingen med isotretinoin avbrytas.

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.

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 isotretinoin kan vara nödvändigt.

Muskuloskeletal 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).

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 isotretinoin och lämplig behandling.

Idiopatisk (godartad) intrakraniell hypertension (pseudotumor cerebri)

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

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 isotretinoin 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 tre gånger med en månads 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. Isotretinoin ska sättas ut om hypertriglyceridemin inte kan kontrolleras på en acceptabel nivå eller om symptom 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 isotretinoin.

Högriskpatienter

För patienter som lider av diabetes, övervikt, alkoholism eller störd lipidmetabolism, och som får behandling med isotretinoin, 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 idiopatisk (godartad) 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 avsnitt 4.4).

Metotrexat

Ökad risk för levertoxicitet. Patienter som behandlas med retinoider och metotrexat måste övervakas med avseende på kliniska symtom och tecken på levertoxicitet.

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 isotretinoin (se avsnitt 4.3). Kvinnor i fertil ålder måste använda effektiva preventivmedel 1 månad före, under och minst en månad efter behandlingen. Om patienten trots de följande försiktighetsåtgärderna blir gravid under behandlingen med isotretinoin 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 sköldkörtel och bisköldkörtel. Det föreligger också en ökad incidens av spontana aborter.

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.

Amning

Isotretinoin är ytterst lipofilt, och därför är det högst sannolikt att det överförs till bröstmjolk. På grund av risken för biverkningar hos modern och det exponerade barnet är användning av isotretinoin kontraindicerad hos ammande mödrar.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Isotretinoin Orifarm har mindre eller måttliga 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

Följande symtom är de vanligaste biverkningarna som har rapporterats med isotretinoin: torra slemhinnor, till exempel på läpparna (keilit), i näsan (epistaxis) och ögonen (konjunktivit), torr hud. 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.

Nedanstående biverkningar delas in utifrån frekvens enligt följande:

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).

Infektioner och infestationer: Mycket sällsynta ($< 1/10\,000$)	Grampositiv (mukokutan) bakteriell infektion
---	--

Blodet och lymfsystemet: Mycket vanliga ($\geq 1/10$) Vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$) Mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$)	Anemi, förhöjd sänka, trombocytopeni, trombocytos Neutropeni Lymfadenopati
Immunsystemet: Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$ till $< 1/1\ 000$)	Allergiska hudreaktioner, anafylaktiska reaktioner, överkänslighet
Metabolism och nutrition: Mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$)	Diabetes mellitus, hyperurikemi
Psykiska störningar: Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$ till $< 1/1\ 000$) Mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$)	Depression, förvärrad depression, tendens till aggressivitet, oro/ångest, humörsvingningar. Själv mord, självmordsförsök, självmordstankar, psykotisk störning, onormalt beteende.
Centrala och perifera nervsystemet: Vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$) Mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$)	Huvudvärk Idiopatisk intrakraniell hypertension, konvulsioner, dåsigheit, yrsel
Ögon: Mycket vanliga ($\geq 1/10$) Mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$)	Blefarit, konjunktivit, torra ögon, ögonirritation Dimsyn, katarakt, färgblindhet (nedsatt färgseende), kontaktlinsintolerans, hornhinneopacitet, nedsatt mörkerseende, keratit, papillödem (som ett tecken på idiopatisk intrakraniell hypertension), ljusskygghet, synstörningar
Öron och balansorgan: Mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$)	Nedsatt hörsel
Blodkärl: Mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$)	Vaskulit (exempelvis Wegeners granulomatos, allergisk vaskulit)
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum: Vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$) Mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$)	Epistaxis, torr näsa, nasofaryngit Bronkospasm (särskilt hos patienter med astma), heshet

Magtarmkanalen: Mycket sällsynta (<1/10 000)	Kolit, ileit, torr hals, gastrointestinal blödning, blodig diarré och inflammatorisk tarmsjukdom, illamående, pankreatit (se avsnitt 4.4)
Lever och gallvägar: Mycket vanliga (≥1/10) Mycket sällsynta (<1/10 000)	Förhöjt transaminas (se avsnitt 4.4) Hepatit
Hud och subkutan vävnad: Mycket vanliga (≥1/10) Sällsynta (≥1/10 000 till <1/1 000) Mycket sällsynta (<1/10 000) Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)	Keilit, dermatit, torr hud, lokaliserad exfoliation, pruritus, erytematöst utslag, skör hud (risk för friktionstrauma) Alopeci Fulminant akne, förvärrad akne (uppblossande akne), erytem (ansikte), exantem, hårsjukdomar, hirsutism, nageldystrofi, paronyki, ljuskänslighetsreaktion, pyogen granulom, hyperpigmentering av huden, ökad svettning Erythema multiforme, Stevens-Johnsons syndrom, toxisk epidermal nekrolys
Muskuloskeletala systemet och bindväv: Mycket vanliga (≥1/10) Mycket sällsynta (<1/10 000) Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)	Artralgi, myalgi, ryggsmärta (särskilt hos ungdomar) Artrit, kalcinos (förkalkning av ligament och senor), prematur epifysslutning, exostos, (hyperostos), nedsatt bentäthet, tendonit, rabdomyolys Sakroilit
Njurar och urinvägar: Mycket sällsynta (<1/10 000) Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)	Glomerulonefrit Uretrit
Reproduktionsorgan och bröstkörtel Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)	Sexuell dysfunktion inklusive erektil dysfunktion och minskad libido, gynekomasti, vulvovaginal torrhet
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället:	

Mycket sällsynta (<1/10 000)	Granulerad vävnad (ökad bildning av), sjukdomskänsla
Undersökningar: Mycket vanliga (≥1/10)	Ökade nivåer av triglycerider i blodet, minskat HDL-värde
Vanliga (≥1/100 till <1/10)	Förhöjt kolesterol i blodet, förhöjt blodsocker, hematuri, proteinuri
Mycket sällsynta (<1/10 000)	Förhöjt kreatinfosfokinas i blodet

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

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, dåsigheit, 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 för systemisk användning, retinoider för behandling av akne.

ATC-kod: D10B A01

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.

Effekt

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 utförsången.

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 bestämt eftersom isotretinoin inte finns tillgängligt som intravenös beredning för humant bruk. När det gäller människor finns endast knäpphändig 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-test. 4-oxo-isotretinoin har i en klinisk studie visat sig bidra signifikant till isotretinoinns 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-enzym 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.

Farmakokinetik hos specifika populationer

Eftersom isotretinoin är kontraindicerat för patienter med nedsatt leverfunktion är informationen om kinetiken av isotretinoin begränsad för denna patientgrupp. 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 håravfall 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, avsnitt 4.4 och avsnitt 4.6).

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.

Mutagenicitet

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

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**6.1 Förteckning över hjälpämnen***Kapsels innehåll:*

Bivax, gult

Sojaolja, raffinerad

Sojaolja, hydrogenerad

Sojaolja, delvis hydrogenerad

Kapselskal:

Gelatin

Glycerol

Titandioxid (E 171)

Gul järnoxid (E 172)

Röd järnoxid (E 172)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30 °C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

PVC/PE/PVDC-aluminiumblistar.

Förpackningsstorlekar:

10 mg: 30, 50, 60, 98, 100 och 120 kapslar, mjuka

20 mg: 30, 50, 60, 98, 100 och 120 kapslar, mjuka

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar

Återlämna eventuella oanvända kapslar till apotekspersonalen.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Orifarm Generics A/S

Energivej 15

DK-5260 Odense S

Danmark

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

10 mg: 57967

20 mg: 57968

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2018-06-25 / 2023-06-23

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2026-01-14