

PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Isotretinoin Orifarm 10 mg kapsler, myke
Isotretinoin Orifarm 20 mg kapsler, myke

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

10 mg:
Hver kapsel, myk inneholder 10 mg isotretinoin.

Hjelpestoffer med kjent effekt:
107 mg soyaolje, rensed per kapsel, myk
20 mg soyaolje, hydrert per kapsel, myk
25 mg soyaolje, delvis hydrert per kapsel, myk

20 mg:
Hver kapsel, myk inneholder 20 mg isotretinoin.

Hjelpestoffer med kjent effekt:
214 mg soyaolje, rensed per kapsel, myk
40 mg soyaolje, hydrert per kapsel, myk
50 mg soyaolje, delvis hydrert per kapsel, myk

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Kapsel, myk

10 mg: Ovale, rødoransje, myke gelatinkapsler (ca. 11 x 7 mm)
20 mg: Ovale, rødoransje, myke gelatinkapsler (ca. 13 x 8 mm)

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Alvorlige former for akne (som for eksempel nodulær akne eller acne conglobata eller akne med risiko for permanent arrdannelse) som er resistent mot adekvat standardbehandling med systemiske antibakterielle midler og lokal behandling.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Isotretinoin skal bare foreskrives av eller forskrives under overvåkning av leger som har erfaring med bruk av systemiske retinoider til behandling av alvorlige former for akne, og som er innforstått med risikoen som er forbundet med isotretinoinbehandling, og med de nødvendige kontrollrutinene.

Kapslene skal tas med mat én eller to ganger daglig.

Voksne (inkludert ungdom og eldre) og barn på 12 år eller mer:

Isotretinointerapi bør startes med en dose på 0,5 mg/kg daglig. Den terapeutiske responsen på isotretinoin og noen av bivirkningene er doserelaterte og varierer mellom pasienter. Dette nødvendiggjør individuelle dosejusteringer under terapien. For de fleste pasienter varierer dosen fra 0,5 til 1,0 mg/kg per dag.

Langtidsremisjon og tilbakefallsrater er nærmere knyttet til totaldosen som blir administrert, enn til varigheten av behandlingen eller daglig dose. Det er vist at det ikke oppnås vesentlig bedre effekt med en kumulativ behandlingsdose som overstiger 120–150 mg/kg. Varigheten av behandlingen avhenger av den individuelle daglige dosen. En behandlingskur på 16–24 uker er normalt tilstrekkelig for å oppnå remisjon.

For de fleste pasienter oppnås komplett fjerning av akne med én enkelt kur. Ved klart tilbakefall kan en videre isotretinoinkur vurderes med bruk av samme daglige dose og kumulativ behandlingsdose. Siden videre bedring av akne kan observeres opptil 8 uker etter avslutning av behandlingen, bør en videre kur ikke vurderes før minst denne perioden er over.

Pediatrisk populasjon

Isotretinoin Orifarm er ikke anbefalt til barn under 12 år på grunn av manglende data vedrørende sikkerhet og effekt.

Pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon

Hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon skal behandlingen startes med lavere dose (f.eks. 10 mg/dag). Dosen bør deretter økes opp til 1 mg/kg/dag til eller til pasienten får høyeste tolererbare dose (se pkt. 4.4).

Pasienter med intoleranse

Hos pasienter som viser alvorlig intoleranse overfor den anbefalte dosen, kan behandlingen fortsettes med lavere dose med den følge at varigheten av terapien blir lengre og har høyere risiko for tilbakefall. For å oppnå best mulig effekt hos disse pasientene bør dosen normalt videreføres med høyeste tolererte dose.

4.3 Kontraindikasjoner

Isotretinoin er kontraindisert hos kvinner som er gravide eller ammer. (Se pkt. 4.6).

Isotretinoin er kontraindisert hos fertile kvinner med mindre alle kravene til prevensjonsprogram er innfridd (se pkt. 4.4).

Isotretinoin er også kontraindisert hos pasienter med

- nedsatt leverfunksjon
- sterkt forhøyede blodlipidverdier
- hypervitaminose A
- overfølsomhet overfor virkestoffet, soya, peanøtt eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1

eller hos pasienter

- som får samtidig behandling med tetrasykliner (se pkt. 4.5)

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Teratogene effekter

Isotretinoin Orifarm er et kraftig humant teratogent middel som induserer høy hyppighet av alvorlige og livstruende fosterskader

Isotretinoin Orifarm er strengt kontraindisert hos:

- Gravide kvinner
- Fertile kvinner med mindre alle betingelser i det graviditetsforebyggende programmet er oppfylt

Graviditetsforebyggende program

Dette legemidlet er TERATOGENT.

Isotretinoin er kontraindisert hos fertile kvinner med mindre alle følgende betingelser i det graviditetsforebyggende programmet er oppfylt:

- Hun har alvorlig akne (som nodulær akne eller acne conglobata eller akne med risiko for permanent arrdannelse) som er resistent overfor adekvat standardterapi med systemiske antibakterielle midler og topisk terapi (se pkt. 4.1. „Indikasjoner“).
- Potensialet for graviditet må vurderes hos alle kvinnelige pasienter.
- Hun forstår den teratogene risiko.
- Hun forstår behovet for den strenge månedlige oppfølgingen.
- Hun forstår og godtar behovet for effektiv prevensjon, uten avbrytelse, 1 måned før oppstart av behandlingen, under hele varigheten av behandlingen og i 1 måned etter avsluttet behandling. Minst én svært effektiv prevensjonsmetode (dvs. en bruker-uavhengig type) eller to komplementære bruker-avhengige prevensjonsmetoder bør anvendes.
- Individuelle omstendigheter bør vurderes i hvert enkelt tilfelle ved valg av prevensjonsmetode, og pasienten skal involveres i diskusjonene for å sørge for hennes engasjement og etterlevelse av de valgte tiltakene.
- Selv om hun har amenoré, må hun følge alle anvisninger om effektiv prevensjon.
- Hun er informert og forstår potensielle følger av å bli gravid og behovet for umiddelbar konsultasjon dersom det er risiko for graviditet eller hvis hun kan være gravid.
- Hun forstår behovet og godtar å gjennomgå regelmessig graviditetstesting før, ideelt sett månedlig under behandlingen og 1 måned etter avsluttet behandling.
- Hun har bekreftet at hun har forstått farene og nødvendige forsiktighetsregler forbundet med bruk av isotretinoin.

Disse betingelsene gjelder også for kvinner som for øyeblikket ikke er seksuelt aktive med mindre forskriveren vurderer at det er overbevisende grunner til å angi at det ikke er noen risiko for graviditet.

Forskriveren må sikre at:

- Pasienten etterlever betingelsene for forebygging av graviditet som listet ovenfor og bekrefter at hun har et adekvat forståelsesnivå.
- Pasienten har godtatt de ovennevnte betingelsene.
- Pasienten forstår at hun må bruke en svært effektiv prevensjonsmetode (dvs. en bruker-uavhengig type) konsekvent og korrekt eller to komplementære bruker-avhengige prevensjonsmetoder i minst 1 måned før oppstart av behandlingen og fortsette å bruke effektiv prevensjon under hele behandlingsperioden og i minst 1 måned etter avsluttet behandling.
- Negative prøvesvar på graviditetstester er oppnådd før, under og 1 måned etter avsluttet behandling. Datoer og resultater av graviditetstester bør dokumenteres.

Dersom graviditet forekommer hos en kvinne som er behandlet med isotretinoin, må behandlingen avsluttes, og pasienten bør henvises til en lege som er spesialisert eller har erfaring med fosterskader av medikamenter for vurdering og rådgiving.

Dersom graviditeten forekommer etter avsluttet behandling, er det er gjenværende risiko for alvorlig misdannelse av fosteret. Denne risikoen vedvarer inntil legemidlet er fullstendig eliminert, og det er én måned etter avsluttet behandling.

Prevensjon

Kvinnelige pasienter må få omfattende informasjon om forebygging av graviditet og bør henvises til prevensjonsrådgiving dersom de ikke bruker effektiv prevensjon. Dersom forskrivende lege ikke er i stand til å gi slik informasjon, bør pasienten henvises til relevant helsepersonell.

Minimumskrav er at fertile kvinnelige pasienter må bruke minst én svært effektiv prevensjonsmetode (dvs. en bruker-uavhengig type) eller to komplementære bruker-avhengige prevensjonsmetoder. Prevensjon må

anvendes i minst 1 måned før oppstart av behandlingen, under hele behandlingsperioden og i minst 1 måned etter avsluttet behandling med isotretinoin, også hos pasienter med amenoré.

Individuelle omstendigheter bør vurderes i hvert enkelt tilfelle ved valg av prevensjonsmetode, og pasienten skal involveres i diskusjonene for å sørge for hennes engasjement og etterlevelse av de valgte tiltakene.

Graviditetstesting

I henhold til lokal praksis anbefales graviditetstester med minimumsensitivitet på 25 mUI/ml under medisinsk tilsyn som følger.

Før oppstart av behandling

Minst én måned etter at pasienten har begynt å bruke prevensjon, og kort (helst noen dager) før første forskrivning, bør pasienten gjennomgå en graviditetstest under medisinsk tilsyn. Denne testen skal sikre at pasienten ikke er gravid når hun starter opp behandlingen med isotretinoin.

Oppfølgingsbesøk

Oppfølgingsbesøk bør gjennomføres med regelmessige mellomrom, helst hver måned. Behovet for gjentatte graviditetstester under medisinsk tilsyn hver måned bør avgjøres i henhold til lokal praksis, inkludert vurdering av pasientens seksuelle aktivitet, nylig menstruasjonshistorikk (unormale menstruasjoner, uteblitte blødninger eller amenoré) samt prevensjonsmetode. Hvis indisert bør oppfølgende graviditetstester utføres på dagen for forskrivning av legemidlet eller i løpet av de siste 3 dagene før besøk hos forskrivende lege.

Behandlingslutt

1 måned etter avsluttet behandling bør kvinnene gjennomgå en siste graviditetstest.

Forskrivning og utleveringsbegrensninger

For fertile kvinner bør mengden forskrevet på resepten av Isotretinoin Orifarm være begrenset til 30 dager for å sikre regelmessig oppfølging, inkludert graviditetstesting og overvåking. Ideelt bør graviditetstesting, reseptutskrivning og utlevering av Isotretinoin Orifarm skje samme dag.

Denne månedlige oppfølgingen gjør det mulig å sikre at regelmessig graviditetstesting og overvåking blir gjennomført og at pasienten ikke er gravid før pasienten mottar neste syklus med behandling.

Mannlige pasienter

Tilgjengelige data antyder at nivået av maternal eksponering fra sæden fra pasienten som får Isotretinoin Orifarm ikke er av tilstrekkelig størrelsesorden til å bli forbundet med de teratogene effektene av Isotretinoin Orifarm. Mannlige pasienter bør minnes på at de ikke må dele legemidlet med noen, spesielt ikke med kvinner.

Ytterligere forsiktighetsregler

Pasientene må opplyses om at de aldri må gi dette legemidlet til andre personer og at eventuelle kapsler som ikke er anvendt skal returneres til apotek etter avsluttet behandling.

Pasientene bør ikke gi blod under behandlingen og i 1 måned etter seponering av isotretinoin på grunn av den mulige risikoen for fosteret hos en gravid transfusjonsmottager.

Opplæringsmateriell

For å hjelpe forskrivere, apotek og pasienter til å unngå føtal eksponering for isotretinoin, vil innehaver av markedsføringstillatelsen gi ut opplæringsmateriell for å forsterke advarslene om teratogenisiteten til isotretinoin, for å gi råd om prevensjon før oppstart av behandlingen og for å gi veiledning om behovet for graviditetstesting.

Fullstendig pasientinformasjon om den teratogene risikoen og de strenge tiltakene for å unngå graviditet slik de er angitt i det graviditetsforebyggende programmet, skal gis av legen til alle pasienter, både kvinner og menn.

Psykiatriske lidelser

Depresjon, forverret depresjon, angst, aggressive tendenser, stemningsforandringer, psykotiske symptomer og svært sjeldent selvmordstanker, selvmordsforsøk og selvmord er rapportert hos pasienter som er behandlet med isotretinoin (se pkt. 4.8). Spesiell forsiktighet må utvises hos pasienter med tidligere depresjon, og alle pasienter bør undersøkes for tegn på depresjon og henvises til egnet behandling om nødvendig. Seponering av isotretinoin kan være utilstrekkelig for å lindre symptomene, og derfor kan det være nødvendig med ytterligere psykiatrisk eller psykologisk vurdering.

Oppmerksomhet fra familie og venner kan være nyttig for å oppdage forverring av mental helse.

Hud- og underhudssykdommer

Akutt forverring av akne observeres av og til i den innledende perioden, men dette gir seg ved fortsatt behandling, vanligvis innen 7–10 dager og krever vanligvis ikke dosejustering.

Eksposering for sterkt sollys eller UV-stråler bør unngås. Når det er nødvendig, bør et solbeskyttelsesprodukt med høy beskyttelsesfaktor på minst SPF 15 brukes.

Aggressiv kjemisk hudsliping og kutan laserbehandling skal unngås hos pasienter på isotretinoin i en periode på 5–6 måneder etter avslutningen av behandlingen på grunn av risiko for hypertrofisk arrdannelse i atypiske områder og sjeldnere postinflammatorisk hyper- eller hypopigmentering i behandlede områder. Hårfjerning med voks bør unngås hos pasienter på isotretinoin i en periode på minst 6 måneder etter behandling på grunn av risikoen for epidermal avskalling.

Samtidig administrasjon av isotretinoin og topiske keratolytiske eller eksfolierende antiaknemidler skal unngås, da den lokale irritasjonen kan øke (se pkt. 4.5).

Pasienter bør rådes til å bruke en fuktighetssalve eller -krem på huden og en leppebalsam fra starten av behandlingen, siden det er sannsynlig at isotretinoin gir tørr hud og tørre lepper.

Det er etter markedsføring blitt rapportert om alvorlige hudreaksjoner (f.eks erythema multiforme (EM), Stevens-Johnson syndrom (SJS) og toksisk epidermal nekrolyse (TEN)) ved bruk av isotretinoin. Ettersom slike hudreaksjoner kan være vanskelige å skille fra andre hudreaksjoner som kan oppstå (se pkt. 4.8), skal pasienten informeres om spesifikke tegn og symptomer og følges tett med tanke på alvorlige hudreaksjoner. Ved mistanke om alvorlige hudreaksjoner, skal behandling med isotretinoin avbrytes.

Allergiske reaksjoner

Anafylaktiske reaksjoner har blitt rapportert sjeldent, i noen tilfeller etter tidligere topisk eksponering for retinoider. Allergiske kutane reaksjoner er rapportert sjeldent. Alvorlige tilfeller av allergisk vaskulitt, ofte med purpura (bloduttredelser og røde merker) på ekstremitetene og ekstrakutan involvering er blitt rapportert. Alvorlige allergiske reaksjoner gjør det nødvendig å avbryte behandlingen og overvåke nøye.

Øyesykdommer

Tørre øyne, korneal uklarerhet, redusert nattsyn og keratitt forsvinner vanligvis etter avslutning av behandlingen. Tilfeller av tørre øyne som ikke går over etter avslutning av behandlingen er rapportert. Tørre øyne kan avhjelpes ved bruk av en smørende øyesalve eller ved bruk av kunstig tårevæske. Intoleranse overfor kontaktlinser kan forekomme, og dette kan gjøre det nødvendig for pasienten å bruke briller under behandlingen.

Redusert nattsyn er også rapportert, som hos noen pasienter startet plutselig (se pkt. 4.7). Pasienter med synsproblemer bør henvises til en oftalmologisk ekspert for uttalelse. Det kan bli nødvendig å seponere isotretinoin.

Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett

Myalgi, artralgi og økte verdier for kreatinfosfokinase i serum er blitt rapportert hos pasienter som får isotretinoin, spesielt hos dem som driver med intens fysisk aktivitet (se pkt. 4.8).

Benendringer inkludert prematur lukning av epifyse, hyperostose og forkalkning av sener og leddbånd har forekommet etter flere års administrering av svært høye doser for behandling av lidelser med keratinisering. Dosenivåene, varigheten av behandlingen og den totale kumulative dosen hos disse pasientene overskred generelt langt de anbefalte for behandling av akne.

Sakroiliitt er rapportert hos pasienter som er eksponert for isotretinoin. For å skille sakroiliitt fra andre årsaker til ryggsmertener hos pasienter med kliniske tegn på sakroiliitt, kan det være nødvendig med ytterligere evaluering, inkludert bildediagnostikk som MR. I tilfeller rapportert etter markedsføring, ble sakroiliitt bedre etter seponering av isotretinoin og egnet behandling.

Idiopatisk (benign) intrakraniell hypertensjon (pseudotumor cerebri)

Tilfeller av idiopatisk intrakraniell hypertensjon er blitt rapportert, og noen av dem involverte samtidig bruk av tetracykliner (se pkt. 4.3 og pkt. 4.5). Tegn og symptomer på idiopatisk intrakraniell hypertensjon omfatter hodepine, kvalme og brekninger, synsforstyrrelser og papilleødem. Pasienter som utvikler idiopatisk intrakraniell hypertensjon bør seponere isotretinoin straks.

Sykdommer i lever og galleveier

Leverenzymene bør kontrolleres før behandling, 1 måned etter start av behandlingen og deretter med intervaller på 3 måneder med mindre hyppigere tilsyn er indisert klinisk. Transiente og reversible økninger i levertransaminaser er blitt rapportert. I mange tilfeller har disse tilfellene vært innenfor referanseområdet, og verdiene har gått tilbake til utgangsverdiene i løpet av behandling. Men reduksjon av dosen eller seponering av behandlingen bør vurderes ved vedvarende klinisk relevant økning av transaminasenivåer.

Nedsatt nyrefunksjon

Nedsatt nyrefunksjon og nyresvikt påvirker ikke farmakokinetikken til isotretinoin. Derfor kan isotretinoin gis til pasienter med redusert nyrefunksjon. Det anbefales imidlertid at pasienter starter med en lav dose og titreres opp til høyeste tolererte dose (se pkt. 4.2).

Lipidmetabolisme

Serumlipider (fastende verdier) bør kontrolleres før behandling, 1 måned etter start av behandlingen og deretter med intervaller på 3 måneder med mindre hyppigere tilsyn er indisert klinisk. Forhøyede serumlipidverdier normaliseres vanligvis ved reduksjon av dosen eller seponering av behandlingen og kan også respondere på diet tiltak.

Isotretinoin er blitt assosiert med en økning av triglyseridnivåer i plasma. Isotretinoin bør seponeres hvis hypertriglyseridemi ikke kan kontrolleres på et akseptabelt nivå, eller hvis symptomer på pankreatitt forekommer (se pkt. 4.8). Nivåer over 800 mg/dl eller 9 mmol/l er av og til forbundet med akutt pankreatitt, som kan være fatal.

Gastrointestinale sykdommer

Isotretinoin er blitt forbundet med inflammatorisk tarmsykdom (inkludert ileitt) hos pasienter uten tidligere historie med intestinale sykdommer. Pasienter som opplever alvorlig (hemorragisk) diaré bør seponere isotretinoin straks.

Høyriskopasienter

Hos pasienter med diabetes, overvekt, alkoholisme eller forstyrrelse i lipidmetabolismen, som får behandling med isotretinoin, kan det være nødvendig med hyppigere kontroller av serumverdier for lipider og/eller blodglukose. Forhøyet fastende blodglukose er blitt rapportert, og nye tilfeller av diabetes er blitt diagnostisert under isotretinointerapi.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Pasienter skal ikke ta vitamin A som samtidig medisin på grunn av risiko for å utvikle hypervitaminose.

Tilfeller av idiopatisk (benign) intrakraniell hypertensjon (pseudotumor cerebri) er blitt rapportert ved samtidig bruk av isotretinoin og tetrasykliner. Derfor må samtidig behandling med tetrasykliner unngås (se pkt. 4.3 og pkt. 4.4).

Metotreksat

Økt risiko for levertoksisitet. Pasienter som behandles med retinoider og metotreksat, må overvåkes for kliniske symptomer og tegn på levertoksisitet.

Samtidig administrering av isotretinoin med topikalkkeratolytiske eller eksfolierende anti-akne midler bør unngås da lokal irritasjon kan øke (se seksjon 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet er en absolutt kontraindikasjon for behandling med isotretinoin (se pkt. 4.3). Hvis graviditet inntreffer på tross av disse forholdsreglene under behandling med isotretinoin eller i måneden etter, er det stor risiko for svært alvorlig misdannelser hos fosteret.

Misdannelsene hos fosteret som er knyttet til eksponering for isotretinoin, omfatter misdannelser i sentralnervesystemet (hydrocefalus, misdannelser/avvik i cerebellum, mikrokefali), facial dysmorfi, ganespalte, misdannelser av ytre øre (manglende ytre øre, små eller manglede ytre høreselskanaler), øyeabnormaliteter (mikroftalmi), kardiovaskulære misdannelser (konotrunkale misdannelser som Fallots tetrade, transposisjon av store kar, septumdefekter) og misdannelser av thymus og parathyroidea. Det er også økt frekvens av spontanabort.

Hvis det forekommer graviditet hos en kvinne som behandles med isotretinoin, må behandlingen stanses, og pasienten skal henvises til en lege som er spesialist på eller har erfaring innen teratologi for opplysning og råd.

Amming:

Isotretinoin er svært lipofilt, og derfor er det svært sannsynlig at isotretinoin går over i morsmelk. På grunn av muligheten for bivirkninger hos moren og det eksponerte barnet er bruk av isotretinoin kontraindisert hos ammende mødre.

4.7. Påvirkning av evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner

Isotretinoin Orifarm har liten eller moderat påvirkning på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner.

En del tilfeller av redusert nattsyn har forekommet under behandling med isotretinoin og har i sjeldne tilfeller vedvart etter behandlingen (se pkt. 4.4 og pkt. 4.8). Fordi dette inntraff plutselig hos noen pasienter, skal pasienter orienteres om dette mulige problemet og advares om å være varsomme når de kjører bil eller betjener maskiner.

Døsighet, svimmelhet og synsforstyrrelser er blitt rapportert svært sjelden. Pasienter skal advares om at de hvis de opplever disse effektene, ikke skal kjøre bil, betjene maskiner eller delta i andre aktiviteter der symptomene kan sette dem selv eller andre i fare.

4.8 Bivirkninger

De følgende symptomene er de mest vanlige rapporterte bivirkningene ved isotretinoin: tørre slimhinner, bl.a. i leppene (cheilitt), nesen (epistakse) og øynene (konjunktivitt), tørr hud. Noen av bivirkningene knyttet til bruken av isotretinoin er doserelaterte. Bivirkningene er vanligvis reversible etter endring av dosen eller seponering av behandlingen, men noen kan vedvare etter at behandlingene er stanset.

Hyppigheten av bivirkningene som er oppgitt nedenfor, er definert ved bruk av følgende konvensjon:

Svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($\leq 1/10\ 000$), ikke kjent (kan ikke anslås ut i fra tilgjengelige data).

| | |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Infeksiøse og parasittære sykdommer: Svært sjeldne ($\leq 1/10\ 000$) | Gram-positiv (mukokutan) bakterieinfeksjon |
| Sykdommer i blod og lymfatiske organer: Svært vanlige ($\geq 1/10$) Vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$) Svært sjeldne ($\leq 1/10\ 000$) | Anemi, økt senkning (sedimentasjonshastighet for røde blodlegemer), trombocytopeni, trombocytose Nøytropeni Lymfadenopati |
| Forstyrrelser i immunsystemet: Sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$) | Allergisk hudreaksjon, anafylaktiske reaksjoner, hypersensitivitet |
| Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer: Svært sjeldne ($\leq 1/10\ 000$) | Diabetes mellitus, hyperurikemi |
| Psykiatriske lidelser: Sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$) Svært sjeldne ($\leq 1/10\ 000$) | Depresjon, forverret depresjon, aggressive tendenser, angst, stemningsforandringer Selvmord, selvmordsforsøk, selvmordstanker, psykotisk lidelse, unormal atferd |
| Nevrologiske sykdommer: Vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$) Svært sjeldne ($\leq 1/10\ 000$) | Hodepine Idiopatisk intrakraniell hypertensjon, kramper, døsigheit, svimmelhet |
| Øyesykdommer: Svært vanlige ($\geq 1/10$) Svært sjeldne ($\leq 1/10\ 000$) | Blefaritt, konjunktivitt, tørre øyne, øyeirritasjon Uklart syn, katarakt, fargeblindhet (svekket fargesyn), intoleranse overfor kontaktlinser, korneal uklarhet, redusert nattnattsyn, keratitt, papilleødem (som tegn på idiopatisk intrakraniell hypertensjon), fotofobi, synsforstyrrelser |
| Sykdommer i øre og labyrint: Svært sjeldne ($\leq 1/10\ 000$) | Svekket hørsel |

| | |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Karsykdommer: Svært sjeldne ($\leq 1/10\ 000$) | Vaskulitt (for eksempel Wegeners granulomatose, allergisk vaskulitt) |
| Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum: Vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$) Svært sjeldne ($\leq 1/10\ 000$) | Epistakse, tørrhet i nesen, nasofaryngitt Bronkospasme (spesielt hos pasienter med astma), heshet |
| Gastrointestinale sykdommer: Svært sjeldne ($\leq 1/10\ 000$) | Kolitt, ileitt, tørr hals, gastrointestinal blødning, diaré med blødning og inflammatorisk tarmsykdom, kvalme, pankreatitt (se pkt. 4.4) |
| Sykdommer i lever og galleveier: Svært vanlige ($\geq 1/10$) Svært sjeldne ($\leq 1/10\ 000$) | Forhøyet transaminase (se pkt. 4.4) Hepatitt |
| Hud- og underhudssykdommer: Svært vanlige ($\geq 1/10$) Sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$) Svært sjeldne ($\leq 1/10\ 000$) Ikke kjent (kan ikke anslås ut i fra tilgjengelige data) | Chelitt, dermatitt, tørr hud, lokalisert eksfoliering, pruritus, erytematøst utslett, hudskjørhet (risiko for friksjonstraume) Alopeci Acne fulminans, forverret akne (oppblussing av akne), erytem (ansikt), eksantem, hårsykdommer, hirsutisme, negldystrofi, paronyki, fotosensitivitet, pyogent granulom, hudhyperpigmentering, økt svetting Erythema multiforme, Stevens-Johnson Syndrom, toksisk epidermal nekrolyse |
| Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett: Svært vanlige ($\geq 1/10$) Svært sjeldne ($\leq 1/10\ 000$) Ikke kjent (kan ikke anslås ut i fra tilgjengelige data) | Artralgi, myalgi, rygg smerter (særlig hos ungdom) Artritt, kalsinose (forkalkning av leddbånd og sener), prematur lukning av epifyse, eksostose (hyperostose), redusert bentetthet, tendonitt, rabdomyolyse Sakroiliitt |
| Sykdommer i nyre og urinveier: Svært sjeldne ($\leq 1/10\ 000$) | Glomerulonefritt |

| | |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Ikke kjent (kan ikke anslås ut i fra tilgjengelige data) | Uretritt |
| Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer: Ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data) | Seksuell dysfunksjon inkludert erektil dysfunksjon og nedsatt libido, gynekomasti, vulvovaginal tørrhet |
| Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet: Svært sjeldne ($\leq 1/10\ 000$) | Granulasjonsvev (økt dannelse av), utilpasshet |
| Laboratorieverdier: Svært vanlige ($\geq 1/10$) | Blodtriglyserider forhøyet, lipoproteiner med høy tetthet redusert (HDL) |
| Vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$) | Blodkolesterol forhøyet, blodglukose forhøyet, hematuri, proteinuri |
| Svært sjeldne ($\leq 1/10\ 000$) | Blodkreatinfosfokinase økt |

Frekvensen for bivirkningene ble beregnet fra samlede kliniske data som omfattet 824 pasienter og fra data etter markedsføring.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Isotretinoin er et derivat av vitamin A. Selv om den akutte toksisiteten av isotretinoin er lav, kan tegn på hypervitaminose A opptre i tilfeller ved utilsiktet overdosering. Manifestasjoner av akutt Vitamin A-toksitet omfatter sterk hodepine, kvalme eller brekninger, døsigheit, irritabilitet og pruritus. Tegn og symptomer på utilsiktet eller overlatt overdosering med isotretinoin vil sannsynligvis være like. Det forventes at disse symptomene er reversible og forsvinner uten behov for behandling.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: antiaknepreparater for systemisk bruk, retinoider til behandling av akne
ATC-kode: D10BA01

Virkningsmekanisme

Isotretinoin er en stereoisomer av all-trans retinoinsyre (tretinoin). Den eksakte virkningsmekanismen til isotretinoin er ikke belyst i detalj ennå, med det er fastslått at forbedringen som observeres i det kliniske bildet ved alvorlig akne er knyttet til suppresjon av aktivitet i talgkjertler og en histologisk påvist reduksjon i størrelsen på talgkjertlene. Videre er det påvist en dermal antiinflammatorisk effekt av isotretinoin.

Effekt

Økt horn dannelse i hårtalgkjertlens epitel medfører avstøtning av corneocytter i utførselskanalen, som tilstoppes med keratin og overskudd av sebum. Dette etterfølges av dannelse av komedon, og etter hvert inflammatoriske lesjoner. Isotretinoin inhiberer proliferasjon av sebocytter, og det ser ut som den virker på akne ved å gjenopprette den normale differensieringsprosessen. Sebum er et hovedsubstrat for vekst av *Propionibacterium*-akne, så redusert sebumproduksjon hindrer bakteriekolonisering av utførselskanalen.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Absorpsjon av isotretinoin fra mage-tarmkanalen er variabel og doselineær i det terapeutiske området. Den absolutte biotilgjengeligheten for isotretinoin er ikke bestemt, siden forbindelsen ikke er tilgjengelig som intravenøst preparat for human bruk, men ekstrapolering fra studier med hunder tyder på en ganske lav og variabel systemisk biotilgjengelighet. Når isotretinoin tas med mat, blir biotilgjengeligheten fordoblet i forhold til under faste.

Distribusjon

Isotretinoin blir i stor grad bundet til plasmaproteiner, i hovedsak albumin (99,9 %). Distribusjonsvolumet for isotretinoin hos menneske er ikke blitt bestemt, siden isotretinoin ikke er tilgjengelig som intravenøst preparat for human bruk. For mennesker er det tilgjengelig lite informasjon om distribusjon av isotretinoin i vev. Konsentrasjon av isotretinoin i epidermis er bare halvparten av konsentrasjonen i serum. Plasmakonsentrasjoner av isotretinoin er ca. 1,7 ganger konsentrasjonen i blod på grunn av lav penetrasjon av isotretinoin i røde blodceller.

Biotransformasjon

Etter oral administrasjon av isotretinoin er det identifisert tre hovedmetabolitter i plasma: 4-oksoisotretinoin, tretinoin, (all-trans retinoinsyre), og 4-okso-tretinoin. Disse metabolittene har vist biologisk aktivitet i flere *in vitro*-tester. I en klinisk studie er det vist at 4-okso-isotretinoin er en signifikant bidragsyter til aktiviteten hos isotretinoin (reduksjon i sekresjonsraten for sebum på tross av manglende effekt på plasmanivåer av isotretinoin og tretinoin). Andre mindre viktige metabolitter omfatter glukuronidkonjugater. Hovedmetabolitten er 4-okso-isotretinoin med plasmakonsentrasjoner ved steady state som er 2,5 ganger høyere enn konsentrasjonene av moderssubstansen.

Isotretinoin og tretinoin (all-trans retinoinsyre) blir reversibelt metabolisert (interkonvertert), og metabolismen for tretinoin er derfor knyttet til metabolismen for isotretinoin. Det er blitt anslått at 20–30 % av en isotretinoindose blir metabolisert ved isomerisering.

Enterohepatisk sirkulasjon kan spille en betydelig rolle i farmakokinetikken for isotretinoin hos menneske. *In vitro*-metabolismestudier har vist at flere CYP-enzymene er involvert i metabolismen av isotretinoin til 4-okso-isotretinoin og tretinoin. Det virker ikke som noen enkelt isoform har noen dominerende rolle. Isotretinoin og dens metabolitter påvirker ikke CYP-aktivitet signifikant.

Eliminasjon

Etter oral administrasjon av radioaktivt merket isotretinoin ble omtrent like deler av dosen skilt ut i urin og faeces. Etter oral administrasjon av isotretinoin har den terminale eliminasjonshalveringstiden for uendret legemiddel hos pasienter med akne et gjennomsnitt på 19 timer. Den terminale eliminasjonshalveringstiden for 4-okso-isotretinoin er lengre, gjennomsnittlig 29 timer.

Isotretinoin er et fysiologisk retinoid, og endogene retinoidkonsentrasjoner nås innen ca. to uker etter avslutningen av isotretinointerapi.

Farmakokinetikk i spesielle populasjoner

Siden isotretinoin er kontraindisert hos pasienter med svekket leverfunksjon, er tilgjengelig informasjon om kinetikken for isotretinoin i denne pasientgruppen begrenset. Nyresvikt reduserer ikke plasmaclearance for isotretinoin eller 4-okso-isotretinoin signifikant.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Akutt toksisitet

Den akutte orale toksisiteten for isotretinoin er bestemt for ulike dyrearter. LD50 er ca. 2000 mg/kg hos kanin, ca. 3000 mg/kg hos mus og over 4000 mg/kg hos rotte.

Kronisk toksisitet

En langtidsstudie av rotter over 2 år (isotretinoindosering på 2, 8 og 32 mg/kg/dag) ga tegn på delvis håravfall og forhøyede plasmatriglyserider i gruppene med høyere doser. Bivirkningsspekteret for isotretinoin hos gnagere minner sterkt om spekteret for vitamin A, men inkluderer ikke de massive vevs- og organforkalkningene som er observert for vitamin A hos rotte. Levercelleendringene som er observert for vitamin A, forekommer ikke med isotretinoin.

Alle observerte bivirkninger av hypervitaminose A-syndrom var spontant reversible etter seponering av isotretinoin. Selv forsøksdyr med dårlig almenntilstand hadde stort sett kommet seg innen 1–2 uker.

Teratogenisitet

Som for andre vitamin A-derivater er det vist i eksperimenter med dyr at isotretinoin er teratogent og embryotoksisk.

På grunn av det teratogene potensialet hos isotretinoin finnes det terapeutiske konsekvenser for administrasjon til kvinner i fertil alder (se pkt. 4.3, pkt. 4.4 og pkt. 4.6).

Fertilitet

Isotretinoin i terapeutiske doser påvirker ikke antall og morfologi for spermier og setter ikke dannelsen og utviklingen av embryoet i fare ved at menn tar isotretinoin.

Mutagenisitet

Det er ikke påvist at isotretinoin er mutagent eller karsinogent i henholdsvis *in vitro*- eller *in vivo*-dyreforsøk.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Fyll i kapsler:

Voks, gul
Soyaolje, rensed
Soyaolje, hydrert
Soyaolje, delvis hydrert

Kapselskall:

Gelatin
Glyserol
Titandioksid (E 171)
Gult jernoksid (E 172)
Rødt jernoksid (E 172)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 30 °C.

6.5 Emballasje (type og innhold)

PVC/PE/PVDC-aluminiumblistere.

Pakningsstørrelser:

10 mg: 30, 50, 60, 98, 100 og 120 kapsler, myke

20 mg: 30, 50, 60, 98, 100 og 120 kapsler, myke

Ikke alle pakningsstørrelser er pålagt markedsført.

6.6. Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler.

Returner alle ubrukte kapsler til apoteket.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Orifarm Generics A/S
Energivej 15
DK-5260 Odense S
Danmark
info@orifarm.com

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

10 mg: 07-5310

20 mg: 07-5311

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

06.05.2008 / 09.02.2010

10. OPPDATERINGSDATO

12.01.2024