

BILAG I

**LISTE OVER LÆGEMIDLETS NAVNE, LÆGEMIDDELFORM, LÆGEMIDLETS
STYRKER, INDGIVELSESVej, ANSØGER, INDEHAVER AF
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN, EMBALLAGE OG PAKNINGSTØRRELSER I
MEDLEMSLANDENE**

<u>Medlemsland</u>	<u>Ansøger / Indehaver af markedsførings- tilladelsen</u>	<u>Særnavn</u>	<u>Styrke</u>	<u>Lægemiddelform</u>	<u>Indgivelsesvej</u>	<u>Emballage</u>	<u>Pakningsstørrelse</u>
Belgien	Schering Health Care Ltd The Brow, Burgess Hill, West Sussex, RH15 9NE, Storbritannien	Lurantal	10 mg	Bløde kapsler	Oral anvendelse	Blisters	20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 112, 120, 168 & 180
		Lurantal	20 mg	Bløde kapsler	Oral anvendelse	Blisters	20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 112, 120, 168 & 180
Danmark	Schering Health Care Ltd The Brow, Burgess Hill, West Sussex, RH15 9NE, Storbritannien	Scheritonin	10 mg	Bløde kapsler	Oral anvendelse	Blisters	20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 112, 120, 168 & 180
		Scheritonin	20 mg	Bløde kapsler	Oral anvendelse	Blisters	20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 112, 120, 168 & 180
Finland	Schering Health Care Ltd The Brow, Burgess Hill, West Sussex, RH15 9NE, Storbritannien	Lurantal	10 mg	Bløde kapsler	Oral anvendelse	Blisters	20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 112, 120, 168 & 180
		Lurantal	20 mg	Bløde kapsler	Oral anvendelse	Blisters	20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 112, 120, 168 & 180
Frankrig	Schering Health Care Ltd The Brow, Burgess Hill, West Sussex, RH15 9NE, Storbritannien	Scheritonin	10 mg	Bløde kapsler	Oral anvendelse	Blisters	20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 112, 120, 168 & 180
		Scheritonin	20 mg	Bløde kapsler	Oral anvendelse	Blisters	20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 112, 120, 168 & 180

Grækenland	Schering Health Care Ltd The Brow, Burgess Hill, West Sussex, RH15 9NE, Storbritannien	Scheritonin	10 mg	Bløde kapsler	Oral anvendelse	Blister	20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 112, 120, 168 & 180 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 112, 120, 168 & 180
Irland	Schering Health Care Ltd The Brow, Burgess Hill, West Sussex, RH15 9NE, Storbritannien	Scheritonin	5 mg	Bløde kapsler	Oral anvendelse	Blister	20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 112, 120, 168 & 180 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 112, 120, 168 & 180
Italien	Schering Health Care Ltd The Brow, Burgess Hill, West Sussex, RH15 9NE, Storbritannien	Rexidal	20 mg	Bløde kapsler	Oral anvendelse	Blister	20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 112, 120, 168 & 180 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 112, 120, 168 & 180
Luxembourg	Schering Health Care Ltd The Brow, Burgess Hill, West Sussex, RH15 9NE, Storbritannien	Lurantal	10 mg	Bløde kapsler	Oral anvendelse	Blister	20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 112, 120, 168 & 180 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 112, 120, 168 & 180
Nederlandene	Schering Health Care Ltd The Brow,	Lurantal	10 mg	Bløde kapsler	Oral anvendelse	Blister	20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 112, 120, 168 & 180

	Burgess Hill, West Sussex, RH15 9NE, Storbritannien	Lurantal	20 mg	Bløde kapsler	Oral anvendelse	Blister	20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 112, 120, 168 & 180
Portugal	Schering Health Care Ltd The Brow, Burgess Hill, West Sussex, RH15 9NE, Storbritannien	Scheritonin	10 mg	Bløde kapsler	Oral anvendelse	Blister	20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 112, 120, 168 & 180
		Scheritonin	20 mg	Bløde kapsler	Oral anvendelse	Blister	20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 112, 120, 168 & 180
Spanien	Schering Health Care Ltd The Brow, Burgess Hill, West Sussex, RH15 9NE, Storbritannien	Trivane	10 mg	Bløde kapsler	Oral anvendelse	Blister	20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 112, 120, 168 & 180
		Trivane	20 mg	Bløde kapsler	Oral anvendelse	Blister	20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 112, 120, 168 & 180
Storbritannien	Schering Health Care Ltd The Brow, Burgess Hill, West Sussex, RH15 9NE, Storbritannien	Isotretinoin	5 mg	Bløde kapsler	Oral anvendelse	Blister	20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 112, 120, 168 & 180
		Isotretinoin	10 mg	Bløde kapsler	Oral anvendelse	Blister	20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 112, 120, 168 & 180
		Isotretinoin	20 mg	Bløde kapsler	Oral anvendelse	Blister	20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 112, 120, 168 & 180
Tyskland	Schering Health Care Ltd The Brow,	Lurantal	10 mg	Bløde kapsler	Oral anvendelse	Blister	20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 112, 120, 168 & 180

Østrig	Burgess Hill, West Sussex, RH15 9NE, Storbritannien	Lurantal	20 mg	Bløde kapsler	Oral anvendelse	Blister	20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 112, 120, 168 & 180
	Schering Health Care Ltd The Brow, Burgess Hill, West Sussex, RH15 9NE, Storbritannien	Lurantal	10 mg	Bløde kapsler	Oral anvendelse	Blister	20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 112, 120, 168 & 180
		Lurantal	20 mg	Bløde kapsler	Oral anvendelse	Blister	20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 112, 120, 168 & 180

BILAG II

**FAGLIGE KONKLUSIONER OG BEGRUNDELSER FOR ÆNDRINGEN AF
PRODUKTRESUMEET FREMLAGT AF EMEA**

FAGLIGE KONKLUSIONER

SAMLET RESUME AF DEN FAGLIGE VURDERING AF Isotretinoin / Lurantal / Trivane / Rexidal / Scheritonin (se bilag I)

Isotretinoin (13-cis-retinsyre) er en retinoid forbindelse og et vitamin A-derivat. Isotretinoin anvendes til systemisk behandling af acne. Som alle retinoider er isotretinoin teratogent og er kontraindiceret ved graviditet for at undgå medfødte misdannelser.

Der er udstedt markedsføringstilladelse for Isotretinoin / Lurantal / Rexidal / Scheritonin / Trivane i Det Forenede Kongerige, da disse midler i al væsentlighed (generisk) ligner det oprindelige produkt Roaccutan fra Roche. Inden afslutningen af den gensidige anerkendelsesprocedure i alle EU-medlemsstaterne (bortset fra Sverige) indbragte Frankrig en sag for EMEA ud fra den betragtning, at graviditetsforebyggelsesprogrammet som foreslået i produktresuméet under den gensidige anerkendelsesprocedure ikke var acceptabelt og krævede ændringer af forskellige afsnit i produktresuméet. Endvidere var Frankrig af den opfattelse, at det ikke var acceptabelt kun at kræve periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger hvert 5. år for isotretinoin.

På grundlag af dels begrundelsen for indbringelserne, dels CPMP's spørgsmål foreslog ansøgeren et graviditetsforebyggelsesprogram og et ajourført produktresumé.

▪ Spørgsmål vedrørende kvalitet

Der var ikke rejst væsentlige spørgsmål om kvaliteten, og de farmaceutiske oplysninger i produktresuméet var fyldestgørende, bortset fra de afsnit, der skulle indføres på nationalt plan.

▪ Spørgsmål vedrørende virkninger

Under proceduren blev det forsikret, at der forelå bioækvivalens med det oprindelige produkt.

Produktets virkning er almindeligt anerkendt, men der blev rejst tvivl om målpopulationen for behandlingen.

CPMP fastslog, at begrundelsen for anvendelsen som førstevalgsbehandling til svær acne ikke byggede på formelle kliniske undersøgelser, men på den kliniske opfattelse i litteraturen. I betragtning af, at indikationerne bør afspejle risk/benefit-profilen for isotretinoin i den tilsigtede patientpopulation, og på baggrund af den med isotretinoin forbundne risiko for teratogene virkninger og andre alvorlige bivirkninger anbefaler CPMP følgende indikation:

“Svære former af acne (såsom acne nodosa eller acne conglobata med risiko for blivende ar), som er resistente over for egnet systemisk antibakteriel behandling og topisk behandling.”

Hos voksne bør behandling med isotretinoin indledes med en dosering på 0,5 mg/kg dagligt. Den terapeutiske respons på isotretinoin og visse af bivirkningerne er dosisafhængige og udviser interindividuel variation. Doseringen skal derfor justeres individuelt under behandlingen. For de fleste patienter vil doseringen ligge i området 0,5-1,0 mg/kg dagligt. Remissions- og recidivfrekvensen på længere sigt er i højere grad forbundet med den samlede indgivne dosis end med behandlingens varighed eller dagsdosis. Det er blevet påvist, at der ikke kan forventes nogen yderligere væsentlig effekt udover en kumulativ behandlingsdosis på 120-150 mg/kg. Behandlingsvarigheden afhænger af den individuelle daglige dosis. En behandlingsperiode på 16-24 uger er sædvanligvis tilstrækkelig til at opnå remission.

▪ Spørgsmål vedrørende sikkerhed

Det vigtigste sikkerhedsproblem var at formulere anbefalingen i produktresuméet, så det sikres, at kvinder i den fødedygtige alder ikke er gravide, når de sættes i behandling med Roaccutan, og ikke bliver gravide under behandlingen og mindst en måned efter dennes ophør, baseret på det af ansøgerens foreslåede program for svangerskabsforebyggelse.

I denne forbindelse tog CPMP følgende punkter i betragtning:

- Isotretinoin (oral) bør udelukkende ordineres til kvinder i den fødedygtige alder under overholdelse af strenge svangerskabsforebyggende foranstaltninger, støttet af det svangerskabsforebyggende program, der er fremlagt af indehaveren af markedsføringstilladelsen. Dette gælder ligeledes kvinder, som ikke aktuelt er seksuelt aktive, medmindre den ordinerende læge finder overbevisende grunde til at antage, at der ikke er risiko for graviditet.
- Isotretinoin er kontraindiceret hos kvinder i den fødedygtige alder, medmindre alle følgende betingelser er opfyldt:
 - Der er tale om svær acne (således acne nodosa eller acne conglobata med risiko for blivende ar), som er resistent over for passende systemisk antibakteriel behandling og lokal behandling.
 - Patienten erkender risikoen for teratogenicitet.
 - Patienten indser nødvendigheden af nøje opfølgning hver måned.
 - Patienten indser og accepterer nødvendigheden af effektiv antikonception uden afbrydelse i hele perioden fra en måned før behandlingens påbegyndelse og gennem hele behandlingsperioden indtil en måned efter behandlingens afslutning. Der bør anvendes mindst én og helst to supplerende former for antikonception, herunder en barrieremetode.
 - Også patienter med amenorrhea skal følge alle anvisningerne for effektiv antikonception.
 - Patienten skal være i stand til at overholde effektive svangerskabsforebyggende foranstaltninger.
 - Patienten er informeret om og indser de mulige konsekvenser af en eventuel graviditet og nødvendigheden af hurtig konsultation, hvis der er risiko for graviditet.
 - Patienten indser nødvendigheden af og accepterer at få foretaget graviditetstest før, under og fem uger efter behandlingen.
 - Patienten har erkendt at have forstået de risici og nødvendige sikkerhedsforanstaltninger, der er forbundet med anvendelsen af isotretinoin.
- Isotretinoin må kun udleveres efter ordination af læger med særligt kendskab til anvendelsen af systemiske retinoider til behandling af svær acne og med fuld indsigt i de med isotretinoinbehandling forbundne risici og kravene til overvågning.
- Alle patienter af begge køn skal modtage fuldstændige oplysninger om risikoen for fosterskader og de strenge svangerskabsforebyggende foranstaltninger.
- For at bistå den ordinerende læge, farmaceuter og patienter med at undgå føtal eksponering for isotretinoin udleverer indehaveren af markedsføringstilladelsen informationsmateriale, som underbygger advarslerne om teratogeniciteten af isotretinoin, rådgiver om antikonception før behandlingens begyndelse og vejleder i nødvendigheden af graviditetstests.
- Antikonception, graviditetstests og lægebesøg skal finde sted efter de nærmere anbefalinger i produktresuméet.
- Recepter på isotretinoin til kvinder i den fødedygtige alder begrænses til 30 dages behandling, således at der kræves ny recept til fortsættelse af behandlingen. Ideelt bør graviditetstest, receptudskrivning og administration af isotretinoin finde sted samme dag. Administration af isotretinoin bør påbegyndes højst 7 dage efter receptens udskrivelse.
- Patienten instrueres om aldrig at videregive lægemidlet til andre og at returnere eventuelle ikke anvendte kapsler til apoteket efter behandlingen.
- Patienten må ikke give blod under behandlingen og indtil en måned efter behandlingens ophør på grund af den potentielle risiko for fosteret, hvis transfusion gives til en gravid recipient.
- Indehaveren af markedsføringstilladelsen forpligter sig til ikke at udlevere gratis prøver af produktet.

I betragtning af, at det svangerskabsforebyggende programs generelle principper skal være beskrevet i produktresuméet, men i enkeltheder må tilpasses lokale bestemmelser, krævede CPMP, at indehaveren af markedsføringstilladelsen når til enighed med de nationale kompetente myndigheder om de nærmere enkelthederne i det svangerskabsforebyggende program og nødvendigvis gennemfører programmet på nationalt plan. Dette krav er nærmere beskrevet i bilaget til udtalelsen "Betingelser for markedsføringstilladelse".

Endvidere skal der indsendes periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR) hver 6. måned i de første 2 år efter vedtagelsen af Europa-Kommissionens beslutning, hvert år i de efterfølgende 3 år og derefter hvert 5. år. Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal til CPMP, referencemedlemsstaten og de berørte medlemsstater fremsende en PSUR, herunder en rapport om sit svangerskabsforebyggende program for isotretinoin og en integreret vurdering af eksponering af gravide og resultaterne heraf. Rapporten skal oplyse om de foranstaltninger, der er truffet for at sikre og vurdere effektiviteten af risikostyringsprogrammet. Når PSUR-cyklussen ændres til 5-årige indberetninger, skal indehaveren af markedsføringstilladelsen fortsat indsende årlige rapporter om risikostyringsprogrammet.

Endvidere anmodede CPMP om, at:

- Firmaet som opfølgende foranstaltning til CPMP indsender en redegørelse med forslag til ajourføring af afsnittene om advarsler og bivirkninger med hensyn til psykiatriske lidelser.

Risk/benefit-hensyn

På grundlag af den af ansøgeren indleverede dokumentation, herunder forslaget om indførelse af et svangerskabsforebyggende program, og udvalgets faglige drøftelser fandt CPMP, at benefit/risk-forholdet for Isotretinoin / Lurantal / Rexidal / Scheritonin / Trivane er gunstigt til de godkendte indikationer.

BEGRUNDELSE FOR ÆNDRING AF PRODUKTRESUMÉET (PRODUKTRESUMÉERNE)

Ud fra følgende betragtninger:

- hensigten med henvisningen var at opnå enighed om et produktresumé med henblik på den teratogene risiko,
- det af ansøgeren foreslåede produktresumé er blevet vurderet på grundlag af den forelagte dokumentation, herunder det foreslåede program for svangerskabsforebyggelse og den faglige drøftelse i udvalget,

anbefaler CPMP, at der udstedes markedsføringstilladelse med ændringer af produktresuméet. Produktresuméet for Isotretinoin / Lurantal / Trivane / Rexidal / Scheritonin (se bilag I) fremgår af bilag III.

BILAG III

PRODUKTRESUME

**BEMÆRK: DETTE ER DEN SPC, DER VAR BILAG TIL EUROPA-KOMMISSIONENS
BESLUTNING VEDRØRENDE DENNE ARBITRERINGSSAG. TEKSTEN VAR GYLDIG
PÅ DET TIDSPUNKT.**

**DEN BLIVER IKKE EFTERFØLGENDE VEDLIGEHOLDT ELLER OPDATERET AF
EMEA OG REPRÆSENTERER DERFOR IKKE NØDVENDIGVIS DEN GÆLDENDE
TEKST.**

1. LÆGEMIDLETS NAVN

<Isotretinoin><Scheritonin><Rexidal><Lurantal><Trivane><5mg><10mg><20mg> bløde kapsler

(se Bilag 1, skal implementeres nationalt)

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

<Hver blød kapsel indeholder 5 mg isotretinoin.>

<Hver blød kapsel indeholder 10 mg isotretinoin.>

<Hver blød kapsel indeholder 20 mg isotretinoin.>

Hjælpstoffer er anført under pkt. 6.1.

(se Bilag 1, skal implementeres nationalt)

3. LÆGEMIDDELFORM

Kapsel, blød.

<Hver kapsel har en tofarvet rød/brun og flødefarvet skal med et klart gul/orange fyld og er på den ene side påtrykt logoet "I5".>

<Hver kapsel har en rød/brun skal med et klart gul/orange fyld og er på den ene side påtrykt logoet "I10".>

<Hver kapsel har en tofarvet ugenomsigtig rød/brun og flødefarvet skal med et klart gul/orange fyld og er på den ene side påtrykt logoet "I20".>

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Svære former for akne (såsom nodulær eller konglobat akne, eller akne som kan give permanent ardannelse) som ikke responderer på adækvat standardbehandling med systemiske antibakterielle midler og lokal behandling.

4.2 Dosering og indgivelsesmåde

Isotretinoin bør kun ordineres af eller anvendes under overvågning af læger, som har erfaring i brugen af systemiske retinoider til behandling af svær akne, og som fuldstændig forstår de risici, der er forbundet med isotretinoinbehandling samt monitoreringskravene.

Kapslerne bør indtages sammen med mad én eller to gange daglig.

Voksne inklusive unge og ældre:

Isotretinoinbehandlingen bør starte med en dosis på 0,5 mg/kg daglig. Den terapeutiske respons på isotretinoin samt nogle af bivirkningerne er dosisrelaterede og varierer fra patient til patient. Individuel dosisjustering er derfor nødvendig i løbet af behandlingen. For de fleste patienter ligger dosis inden for området 0,5-1,0 mg/kg per dag.

Længerevarende remission samt relapshyppigheden afhænger mere af den samlede indgivne dosis end af behandlingens varighed eller den daglige dosis. Det er blevet påvist, at der ikke kan forventes en væsentlig yderligere fordel med en kumulativ behandlingsdosis, der overstiger 120 - 150 mg/kg. Behandlingens varighed afhænger af den individuelle daglige dosis. Et behandlingsforløb på 16 - 24 uger er normalt tilstrækkeligt til at opnå remission.

Hos de fleste patienter opnås fuldstændig opheling af aknen med et enkelt behandlingsforløb. I tilfælde af et markant relaps kan et yderligere behandlingsforløb med isotretinoin overvejes, hvor der anvendes samme daglige dosis samt kumulative behandlingsdosis. Da der kan observeres fortsat bedring af aknen i op til 8 uger efter seponering af behandlingen, bør et yderligere behandlingsforløb ikke overvejes, før mindst denne periode er gået.

Patienter med svær nyreinsufficiens

Hos patienter med svær nyreinsufficiens bør behandlingen påbegyndes med en lavere dosis (f.eks. 10 mg/dag). Dosis bør derefter øges til 1 mg/kg/dag, eller indtil patienten modtager den maksimale tolererede dosis (se afsnit 4.4 "Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen").

Børn

Isotretinoin er ikke indiceret til behandling af præpubertal akne og anbefales ikke til patienter under 12 år.

Patienter som udviser intolerans

Patienter, som udviser alvorlig intolerans over for anbefalet dosis, kan fortsætte behandlingen med en lavere dosis, der dog medfører en længere behandlingstid samt større risiko for relaps. For at opnå bedst mulige virkning hos disse patienter bør behandling normalt fortsætte ved den højest tolererede dosis.

4.3 Kontraindikationer

Isotretinoin er kontraindiceret til gravide eller ammende kvinder. (Se afsnit 4.6 "Graviditet og amning").

Isotretinoin er kontraindiceret til fertile kvinder, medmindre samtlige betingelser i Svangerskabsforebyggelsesprogrammet er opfyldt (se afsnit 4.4 "Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen").

Isotretinoin er desuden kontraindiceret til patienter

- med nyreinsufficiens
- med stærkt forhøjede blodlipidværdier
- med hypervitaminose A
- med overfølsomhed over for isotretinoin eller over for et eller flere af hjælpestofferne
- der modtager samtidig behandling med tetracykliner (se afsnit 4.5 "Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion")

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Svangerskabsforebyggelsesprogram

Dette lægemiddel er TERATOGENT

Isotretinoin er kontraindiceret til fertile kvinder, medmindre samtlige følgende betingelser i Svangerskabsforebyggelsesprogrammet er opfyldt:

- Hun lider af svær akne (såsom nodulær eller konglobat akne, eller akne som kan give permanent ardannelse), som er resistent over for adækvat standardbehandling med systemisk antibakteriel behandling og lokal behandling (se afsnit 4.1 "Terapeutiske indikationer").

- Hun forstår den teratogene risiko.
- Hun forstår nødvendigheden af streng opfølgning på månedlig basis.
- Hun forstår og accepterer kravet om anvendelse af effektive præventionsmidler - uden afbrydelse – fra 1 måned inden behandlingen påbegyndes, gennem hele behandlingsforløbet og til og med 1 måned efter afslutning af behandlingen. Mindst én og helst to komplementære former for prævention inklusive en barrieremetode bør anvendes.
- Også kvinder med amenorrhoea skal følge samtlige råd vedrørende effektiv prævention.
- Hun skal være i stand til at efterleve forholdsreglerne vedrørende effektiv prævention.
- Hun er blevet informeret om og forstår de potentielle konsekvenser af en graviditet samt nødvendigheden af hurtigt at henvende sig til sin læge, hvis der er risiko for graviditet.
- Hun forstår og accepterer nødvendigheden af at få foretaget graviditetsprøver inden og under behandlingen samt 5 uger efter afslutning af behandlingen.
- Hun har tilkendegivet, at hun har forstået farerne og de nødvendige forholdsregler vedrørende brugen af isotretinoin.

Disse betingelser gælder også for kvinder, som ikke aktuelt er seksuelt aktive, medmindre den ordinerende læge vurderer, at der er vægtige grunde, der indikerer, at der ikke er risiko for graviditet.

Den ordinerende læge skal sikre sig, at:

- patienten opfylder betingelserne til svangerskabsforebyggelse, som anført ovenfor, inklusive bekræftelse af, at hun har et tilstrækkeligt niveau af forståelse.
- patienten har accepteret de fornævnte betingelser.
- patienten har anvendt mindst én og helst to metoder til effektiv svangerskabsforebyggelse, inklusive en barrieremetode i mindst 1 måned inden behandlingsstarten, og at patienten fortsætter med at anvende effektiv prævention gennem hele behandlingsforløbet og i mindst 1 måned efter ophør med behandlingen.
- der foreligger negative graviditetsprøveresultater inden, under samt 5 uger efter afslutning af behandlingen. Dato for samt resultat af graviditetsprøverne bør dokumenteres.

Prævention

Kvindelige patienter skal modtage fyldestgørende information om svangerskabsforebyggelse og bør henvises til svangerskabsforebyggende rådgivning, hvis de ikke anvender effektive svangerskabsforebyggende midler.

Kvindelige patienter, der har potentiel risiko for at blive gravide, skal som et minimumskrav anvende mindst én effektiv præventionsmetode. Patienten bør helst anvende to komplementære præventionsformer, inklusive en barrieremetode. Svangerskabsforebyggelse bør fortsættes i mindst 1 måned efter seponering af isotretinoinbehandling; dette gælder også patienter med amenorrhoea.

Udførelse af graviditetsprøver

Ifølge lokal praksis anbefales det, at der udføres lægeovervågede graviditetsprøver i løbet af de første 3 dage af menstruationscyklen. Testen bør have en minimumssensitivitet på 25 mIE/ml.

Inden behandlingen påbegyndes:

For at udelukke muligheden for graviditet inden svangerskabsforebyggelse påbegyndes, anbefales det at udføre en første lægeovervåget graviditetsprøve, og at dato samt resultat registreres. Hos patienter uden regelmæssig menstruation bør tidspunktet for denne graviditetsprøve afspejle patientens seksuelle aktivitet og bør foretages cirka 3 uger efter, at patienten sidst havde ubeskyttet samleje. Den ordinerende læge bør informere og rådgive patienten om svangerskabsforebyggelse.

Der bør også udføres en lægeovervåget graviditetsprøve, når isotretinoin ordineres, eller i løbet af de 3 dage før besøget hos den ordinerende læge. Denne prøve bør udsættes, indtil patienten har anvendt effektiv svangerskabsforebyggelse i mindst 1 måned og bør sikre, at patienten ikke er gravid, når behandlingen med isotretinoin startes.

Opfølgningsbesøg

Opfølgingsbesøg bør planlægges med 28 dages mellemrum. Behovet for gentagne, månedlige lægeovervågede graviditetsprøver bør besluttes ifølge lokal praksis, og bør omfatte en vurdering af patientens seksuelle aktivitet samt nylige menstruelle anamnese (uregelmæssig menstruation, udeblevne menstruationer eller amenorrhoea). I aktuelle tilfælde bør de følgende graviditetsprøver udføres på samme dag som ordineringsbesøget eller tidligst 3 dage før besøget hos den ordinerende læge.

Efter seponering af behandlingen

Fem uger efter seponering af behandlingen bør kvinder gennemføre en afsluttende graviditetsprøve for at udelukke graviditet.

Ordinering- og udleveringsrestriktioner

Recepter på isotretinoin til fertile kvinder bør begrænses til 30 dages behandling, og forsat behandling kræver ny recept. Ideelt set bør graviditetsprøvetagning, udstedelse af recept på isotretinoin, samt udlevering af isotretinoin foregå på samme dag. Udlevering af isotretinoin bør foregå inden for højst 7 dage efter, at recepten er udskrevet.

Mandlige patienter

Der er ingen evidens, der antyder, at fertiliteten hos eller afkommet af mandlige patienter vil påvirkes af, at de tager isotretinoin. Imidlertid bør mandlige patienter mindes om, at de ikke må dele deres medicin med andre - især ikke kvinder.

Yderligere forholdsregler

Patienten bør informeres om aldrig at give dette lægemiddel til en anden person og at eventuelt ubrugte kapsler skal returneres til apoteket efter afsluttet behandling.

På grund af potentiel risiko for fostret hos en gravid blodtransfusionsmodtager, bør patienter som behandles med isotretinoin ikke afgive blod under behandlingen og i 1 måned efter seponering af behandlingen .

Undervisningsmateriale

For at hjælpe ordinerende læger, farmaceuter samt patienter med at undgå føtal eksponering for isotretinoin skal indehaveren af markedsføringstilladelsen sørge for undervisningsmateriale for at underbygge advarslerne vedrørende isotretinoin's teratogenicitet, for at give råd om prævention inden behandlingen påbegyndes, samt for at give retningslinier vedrørende behovet for at udføre graviditetsprøver.

En udførlig patientinformation omhandlende den teratogene risiko samt strenge forholdsregler ved svangerskabsforebyggelse, som specificeret i Svangerskabsforebyggelsesprogrammet, bør gives af lægen til alle patienter, både til mænd og kvinder.

Psykiatriske lidelser

Depression, psykotiske symptomer og i sjældne tilfælde selvmordsforsøg og selvmord er blevet rapporteret hos patienter behandlet med isotretinoin (se afsnit 4.8 "Bivirkninger"). Særlig omhyggelighed bør udvises hos patienter med depression i anamnesen , og alle patienter bør monitoreres for tegn på depression og om nødvendigt henvises til passende behandling. Afbrydelse af isotretinoinbehandlingen kan imidlertid være utilstrækkelig til at lette symptomerne, og yderligere psykiatrisk eller psykologisk evaluering kan derfor være nødvendig.

Dermatologiske lidelser

Akut eksacerbation af aknen ses undertiden i den første behandlingsfase, men aftager med forsat behandling, normalt i løbet af 7 - 10 dage, og kræver normalt ikke dosisjustering.

Udsættelse for stærkt sollys eller for UV-stråler bør undgås. Om nødvendigt bør solcreme med faktor på mindst SPF 15 anvendes.

På grund af risikoen for hypertrofisk ardannelse i atypiske områder og, mere sjældent, postinflammatorisk hyper- eller hypopigmentering i de behandlede områder, bør patienter i isotretinoinbehandling undgå kraftig kemisk dermabrasio og kutan laserbehandling og i 5 - 6 måneder efter seponering af behandlingen. På grund af risikoen for afskalning af huden bør patienter i isotretinoinbehandling undgå hårfjerning med voks i mindst 6 måneder efter seponering af behandlingen.

Samtidig administration af isotretinoin og topikale keratolytika eller eksfolianter mod akne bør undgås, da det kan forøge lokal irritation.

Patienter bør anbefales at anvende fugtighedssalve eller -creme og læbepomade fra starten af behandlingen, da isotretinoin har tendens til at udtørre huden og læberne.

Lidelser i øjne

Tørre øjne, corneale opaciteter, nedsat nattesyn samt keratitis bedres sædvanligvis efter seponering af behandlingen. Tørre øjne kan behandles ved påføring af smørende øjensalve eller kunstige tåredråber. Intolerans over for kontaktlinser kan forekomme og kan gøre det nødvendigt for patienten at bruge briller under behandlingen.

Nedsat nattesyn er ligeledes blevet rapporteret, og hos nogle patienter kom denne nedsættelse pludseligt (se afsnit 4.7 "Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner"). Patienter, der oplever synsproblemer, bør henvises til en oftalmologisk undersøgelse. Afbrydelse af isotretinoinbehandling kan være nødvendig.

Muskuloskeletale- og bindevævs lidelse

Myalgi, artralgi og forøgede serumværdier af kreatinfosfokinase er blevet rapporteret hos patienter, der anvender isotretinoin, og især hos dem der dyrkede voldsom motion (se afsnit 4.8 "Bivirkninger").

Knogleforandringer, inklusive tidlig lukning af epifyserne, hyperostose samt kalcifikation af sener og ligamenter er forekommet efter flere års brug af isotretinoin i meget høje doser til behandling af keratiniseringslidelser. Dosisniveauer, behandlingsvarighed samt total kumulativ dosis hos disse patienter overskred generelt det, der anbefales til behandling af akne.

Benign intrakraniell hypertension

Tilfælde af benign intrakraniell hypertension er blevet rapporteret, hvoraf nogle omfattede samtidig brug af tetracykliner (se afsnit 4.3 "Kontraindikationer" og 4.5 "Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion"). Tegn og symptomer på benign intrakraniell hypertension inkluderer hovedpine, kvalme og opkastning, synsforstyrrelser og papilødem. Hos patienter, som udvikler benign intrakraniell hypertension bør isotretinoinbehandling omgående seponeres.

Lever- og galdevejs lidelser

Leverenzymerne bør kontrolleres inden behandlingen, 1 måned efter behandlingens start og efterfølgende med 3 måneders intervaller, medmindre hyppigere monitorering er klinisk indiceret. Transiente og reversible forhøjelser af lever-transaminaserniveauer er blevet rapporteret. I mange tilfælde har disse ændringer ligget inden for normalområdet, og værdierne er vendt tilbage til basislinieværdierne under behandlingen. I tilfælde af en vedvarende klinisk relevant forhøjelse af transaminaserniveauerne bør dosisreduktion eller seponering af behandlingen overvejes.

Nyreinsufficiens

Nyreinsufficiens og nyresvigt påvirker ikke isotretinoin's farmakokinetik. Isotretinoin kan derfor gives til patienter med nyreinsufficiens. Det anbefales dog, at patienterne starter ved en lav dosis og titreres op til den maksimalt tolererede dosis (se afsnit 4.2 "Dosering og indgivelsesmåde").

Lipidmetabolisme

Serumlipider (fasteværdier) bør kontrolleres inden behandlingen, 1 måned efter behandlingens start og efterfølgende med 3 måneders intervaller, medmindre hyppigere monitorering er klinisk indiceret. Forhøjede serumlipidværdier vender sædvanligvis tilbage til normalområdet ved dosisreduktion eller seponering af behandlingen og kan ligeledes reagere på diætændringer.

Isotretinoin er blevet associeret med en stigning i plasmatriglyceridkoncentrationerne. Isotretinoinbehandlingen bør seponeres i tilfælde af, at hypertriglyceridæmi ikke kan kontrolleres på et acceptabelt niveau, eller hvis der forekommer symptomer på pancreatitis (se afsnit 4.8 "Bivirkninger"). Niveauer, der overstiger 800 mg/dl eller 9 mmol/l forbindes undertiden med akut pancreatitis, som kan være fatal.

Gastrointestinale lidelser

Isotretinoin er blevet associeret med inflammatorisk tarmsygdom (inklusive lokal ileitis) hos patienter uden tidligere tarmlidelser i anamnesen. Patienter, der oplever svær (hæmoragisk) diaré, bør omgående seponere isotretinoin.

Allergiske reaktioner

Anafylaktiske reaktioner er i sjældne tilfælde blevet rapporteret; i nogle tilfælde efter tidligere topikal eksponering over for retinoider. Allergiske kutane reaktioner er mindre hyppigt rapporteret. Alvorlige tilfælde af allergisk vaskulitis, ofte med purpura (blå mærker og røde pletter) på ekstremiteterne og ekstrakutan involvering er blevet rapporteret. Alvorlige allergiske reaktioner kræver seponering af behandlingen samt omhyggelig monitorering.

Højriskopatienter

Patienter med diabetes, fedme, alkoholisme eller en lipidmetabolismeforstyrrelse, der er i behandling med isotretinoin, kan behøve hyppigere kontrol af serumværdier for lipider og/eller blodsukker. Forhøjede fasteværdier for blodsukker er blevet rapporteret, og nye tilfælde af diabetes er blevet diagnosticeret under isotretinoinbehandling.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Patienter bør ikke tage vitamin A som samtidig medicin på grund af risikoen for at udvikle hypervitaminose A.

Tilfælde af benign intrakraniell hypertension (pseudotumor cerebri) er blevet rapporteret i forbindelse med samtidig brug af isotretinoin og tetracykliner. Samtidig behandling med tetracykliner skal derfor undgås (se afsnit 4.3 "Kontraindikationer" og afsnit 4.4 "Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen").

4.6 Graviditet og amning

Graviditet er en absolut kontraindikation til behandling med isotretinoin (se afsnit 4.3 "Kontraindikationer"). Hvis graviditet opstår under isotretinoinbehandlingen eller i de følgende måneder til trods for disse forholdsregler, er risikoen for yderst svære og alvorlige misdannelser af fostret stor.

Fostermisdannelser i forbindelse med udsættelse for isotretinoin inkluderer abnormiteter i centralnervesystemet (hydrocephalus, misdannelse af cerebellum/cerebellare abnormiteter, microcephalus), facial dysmorphism, ganespalte, misdannelse af ydre øre (manglende ydre øre, lille eller manglende ydre øregange), øjenabnormiteter (microphthalmia), kardiiovaskulære misdannelser (konotrunkale misdannelser såsom Fallot tetralogi, ombytning af de store kar, septumdefekter), misdannelse af thymus og parathymus. Der er ligeledes øget forekomst af spontan abort.

Hvis en kvinde, der er i behandling med isotretinoin bliver gravid, skal behandlingen seponeres, og patienten bør henvises til en læge, der er specialiseret i eller har indgående erfaring med teratologi med henblik på evaluering og rådgivning.

Amning:

Isotretinoin er yderst lipofilt, hvorfor passage af isotretinoin ind i modermælken er meget sandsynlig. På grund af muligheden for bivirkninger hos moder og det udsatte barn, er brugen af isotretinoin kontraindiceret til ammende mødre.

4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Der er forekommet et antal tilfælde af nedsat nattesyn under isotretinoinbehandling, og i sjældne tilfælde har dette fortsat efter behandlingen (se afsnit 4.4 "Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen" og afsnit 4.8 "Bivirkninger"). Da denne nedsættelse af nattesynet hos nogle patienter kom pludseligt, bør patienterne advises om dette potentielle problem, og advares om at udvise forsigtighed, når de kører bil eller betjener maskiner.

4.8 Bivirkninger

Følgende symptomer er de almindeligst rapporterede bivirkninger ved brug af med isotretinoin: tørre slimhinder f.eks. læberne (cheilitis), næseslimhinderne (epistaxis), og øjnene (conjunctivitis) og tør hud. Nogle af bivirkningerne associeret med brugen af isotretinoin er dosisafhængige. Bivirkningerne er normalt reversible ved ændring af dosis eller afbrydelse af behandlingen, men nogle kan dog fortsætte, efter at behandlingen er seponeret.

<i>Infektioner:</i>	
Meget sjælden ($\leq 1/10\ 000$)	Gram positiv (mukokutan) bakterieinfektion
<i>Lidelser i blod og lymfe:</i>	
Meget almindelig ($\geq 1/10$)	
Almindelig ($\geq 1/100$ og $< 1/10$)	Anæmi, forøget sedimentationshastighed af røde blodlegemer, trombocytopeni, trombocytose
Meget sjælden ($\leq 1/10\ 000$)	Neutropeni Lymfadenopati
<i>Lidelser i immunsystemet:</i>	
Sjælden ($\geq 1/10\ 000$ og $< 1/1000$)	Allergisk hudreaktion, anafylaktiske reaktioner, overfølsomhed
<i>Metaboliske- og ernæringsmæssige lidelser:</i>	
Meget sjælden ($\leq 1/10\ 000$)	Diabetes mellitus, hyperurikæmi
<i>Psykiatriske lidelser:</i>	
Sjælden ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$)	Depression
Meget sjælden ($\leq 1/10\ 000$)	Abnorm opførsel, psykotiske lidelser, selvmordsforsøg, selvmord
<i>Lidelser i nervesystemet:</i>	
Almindelig ($\geq 1/100$ og $< 1/10$)	Hovedpine
Meget sjælden ($\leq 1/10\ 000$)	Benign intrakraniell hypertension, kramper, døsigthed
<i>Lidelser i øjne:</i>	
Meget almindelig ($\geq 1/10$)	Blepharitis, conjunctivitis, tørre øjne, øjenirritation
Meget sjælden ($\leq 1/10\ 000$)	Sløret syn, katarakt, farveblindhed (nedsat farvesyn), intolerance over for kontaktlinser, corneal opacitet, nedsat nattesyn, keratitis, papilødem (som tegn på benign intrakraniell hypertension), fotofobi
<i>Lidelser i øre:</i>	
Meget sjælden ($\leq 1/10\ 000$)	Hørenedsættelse
<i>Vaskulære lidelser:</i>	
Meget sjælden ($\leq 1/10\ 000$)	Vaskulitis (f.eks. Wegeners granulomatose, allergisk vaskulitis)
<i>Respiratoriske lidelser, lidelser i thorax og mediastinum:</i>	
Almindelig ($\geq 1/100$ og $< 1/10$)	Epistaxis, nasal tørhed, nasopharyngitis
Meget sjælden ($\leq 1/10\ 000$)	Bronkospasme (især hos patienter med astma), hæshed
<i>Gastrointestinale lidelser:</i>	
Meget sjælden ($\leq 1/10\ 000$)	Colitis, ileitis, tør hals, gastrointestinal blødning, hæmoragisk diaré og inflammatorisk tarmsygdom, kvalme, pancreatitis (se afsnit 4.4 "Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende

	brugen”)
<i>Lever- og galdevejslidelser:</i> Meget almindelig ($\geq 1/10$)	Forhøjet transaminaseniveau (se afsnit 4.4 “ Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen”)
Meget sjælden ($\leq 1/10\ 000$)	Hepatitis
<i>Dermatologiske lidelser :</i> Meget almindelig ($\geq 1/10$)	Cheilitis, dermatitis, tør hud, lokaliseret eksfoliation, pruritus, erytematøst udslæt, skrøbelig/sart hud (og risiko for friktionstraume)
Sjælden ($\geq 1/10\ 000$ og $< 1/1000$)	Alopecia
Meget sjælden ($\leq 1/10\ 000$)	Acne fulminans, forværret akne (opblussen af akne), erythema (facial), eksantem, hårlidelser, hirsutisme, negledystrofi, paronychia, fotosensitivitetsreaktion, pyogene granulomer, hyperpigmentering af huden, øget svedafsondring
<i>Muskuloskeletale- bindevævslidelse :</i>	og
Meget almindelig ($\geq 1/10$)	Artralgi, myalgi, rygsmerte (især unge patienter)
Meget sjælden ($\leq 1/10\ 000$)	Arthritis, calcinosis (kalcifikation af ligamenter og sener), tidlig lukning af epifyserne, eksostose, (hyperostose), nedsat knogletæthed, tendonitis
<i>Lidelser i nyre- og urinveje:</i> Meget sjælden ($\leq 1/10\ 000$)	Glomerulonefritis
<i>Generelle symptomer og forstyrrelser ved applikationsstedet:</i> Meget sjælden ($\leq 1/10\ 000$)	Granulationsvæv (øget dannelse af), ubehag
<i>Undersøgelser:</i> Meget almindelig ($\geq 1/10$)	Forøgede værdier af blodtriglycerider, nedsat
Almindelig ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	højdensitetslipoprotein
Meget sjælden ($\leq 1/10\ 000$)	Bloodkolesterol forøget, blodsukker forøget, hæmaturi, proteinuri Forøgede værdier af blod-kreatinfosfokinase

Forekomsten af bivirkningerne er beregnet ud fra de samlede data fra kliniske forsøg, der involverede 824 patienter, samt fra data indsamlet efter markedsføring af produktet.

4.9 Overdosering

Isotretinoin er et vitamin A-derivat. Selv om akut toksicitet af isotretinoin er lav, kan tegn på hypervitaminose A vise sig i tilfælde af utilsigtet overdosering. Symptomer på akut vitamin A forgiftning omfatter kraftig hovedpine, kvalme eller opkastning, døsighed, irritabilitet og pruritus. Tegn og symptomer på utilsigtet eller bevidst overdosering med isotretinoin ville sandsynligvis være lignende. Disse symptomer forventes at være reversible og at aftage uden behov for behandling.

5. FARMAKOLOGISKE OPLYSNINGER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk gruppe: Præparater til systemisk behandling af akne
ATC kode: D10BA01

Virkningsmekanisme

Isotretinoin er en stereoisomer af all-trans retinsyre (tretinoin). Den nøjagtige virkningsmekanisme af isotretinoin er endnu ikke fuldt klarlagt, men det er blevet påvist, at den observerede forbedring i det kliniske billede af svær akne er forbundet med hæmning af talgkirtelaktivitet og en histologisk påvist reduktion af størrelsen af talgkirtler. Det er desuden påvist, at isotretinoin har en anti-inflammatorisk virkning i huden.

Effekt

Forøget horn dannelse af talgkirtlens epitel medfører afstødning af corneocytter i udførselsgangen og tilstopning med keratin og overskudstal. Dette efterfølges af dannelsen af et komedon og eventuelt af inflammatoriske læsioner. Isotretinoin hæmmer proliferationen af sebocytter og synes at virke på akne ved at reetablere differentiering. Sebum er hovedsubstratet for væksten af *Propionibacterium acnes*. Nedsat talgproduktion vil derfor hæmme den bakterielle kolonisering af udførselsgangen.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Absorptionen af isotretinoin fra mavetarmkanalen er variabel og dosis-lineær i det terapeutiske område. Den absolutte biotilgængelighed af isotretinoin er ikke fastlagt, da stoffet ikke er tilgængeligt som intravenøs formulering til human brug, men ekstrapolation fra forsøg med hunde antyder en forholdsvis lav og variabel systemisk biotilgængelighed. Når isotretinoin tages sammen med mad, fordobles biotilgængeligheden sammenlignet med fasteforhold.

Fordeling

Isotretinoin bindes ekstensivt til plasmaproteiner, hovedsagelig albumin (99,9%). Isotretinoins fordelingsvolumen hos mennesket er ikke fastlagt, da stoffet ikke er tilgængeligt som intravenøs formulering til human brug. Der er kun lidt information vedrørende isotretinoins fordeling ind i vævet hos mennesker. Isotretinoinkoncentrationerne i epidermis er kun halvt så store som koncentrationerne i serum. Isotretinoins plasmakoncentrationer er cirka 1,7 gange større end blodkoncentrationerne på grund af isotretinoinets dårlige penetration ind i de røde blodlegemer.

Metabolisme

Efter oral indgift af isotretinoin er tre hovedmetabolitter blevet identificeret i plasma: 4-oxo-isotretinoin, tretinoin (all-transretinsyre) og 4-oxo-tretinoin. Disse metabolitter har vist biologisk aktivitet i flere *in vitro* tests. I et klinisk studie har 4-oxo-isotretinoin vist sig at bidrage signifikant i aktiviteten af isotretinoin (reduktion af ekskretionshastigheden af sebum selv om plasmaniveauerne af isotretinoin og tretinoin ikke påvirkes). Andre mindre betydelige metabolitter omfatter glukuronidkonjugater. Hovedmetabolitten er 4-oxo-isotretinoin med plasmakoncentrationer ved steady state, som er 2,5 gange højere end udgangsstoffets.

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

Enterohepatisk cirkulation kan spille en signifikant rolle i isotretinoinens farmakokinetik hos mennesket. *In vitro* metabolisme studier har påvist, at adskillige CYP-enzymmer er involveret i metabolismen af isotretinoin til 4-oxo-isotretinoin og tretinoin. Ingen enkelt isoform synes at spille en dominerende rolle. Isotretinoin og dets metabolitter påvirker ikke signifikant CYP-aktiviteten.

Elimination

Efter oral indgift af radioaktivt mærket isotretinoin blev cirka lige store dele af dosis udskilt i urin og fæces. Terminal eliminationshalveringstid af uomodnet lægemiddel hos patienter med akne er i gennemsnit 19 timer efter oral indgift af isotretinoin. Den terminale eliminationshalveringstid af 4-oxo-isotretinoin er længere med en gennemsnitstid på 29 timer.

Isotretinoin er et fysiologisk retinoid og endogene retinoidkoncentrationer nås inden for cirka to uger efter afslutningen af isotretinoinbehandlingen.

Farmakokinetik hos specielle patientpopulationer

Da isotretinoin er kontraindiceret til patienter med nedsat leverfunktion, er tilgængelig information vedrørende isotretinoins kinetik hos denne patientpopulation begrænset. Nyresvigt reducerer ikke plasma-clearance af isotretinoin eller 4-oxo-isotretinoin signifikant.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Akut toksicitet

Den akutte orale toksicitet af isotretinoin er blevet bestemt hos flere dyrearter. LD50 er cirka 2000 mg/kg hos kaniner, cirka 3000 mg/kg hos mus og mere end 4000 mg/kg hos rotter.

Kronisk toksicitet

Et langtidsstudie med rotter over to år (isotretinoin dosering 2, 8 og 32 mg/kg/dag) viste tegn på partielt hårtab og forøgelser i plasmaniveauer af triglycerider i højdosisgrupperne. Bivirkningsspektret af isotretinoin hos gnavere ligner derved meget bivirkningerne af vitamin A, men omfatter ikke massive vævs- og organkalcifikationer, som er observeret med vitamin A hos rotter. Ændringer af levercellerne, som blev observeret med vitamin A, forekom ikke med isotretinoin.

Alle observerede bivirkninger af hypervitaminose A-syndromet var spontant reversible efter seponering af isotretinoinbehandlingen. Selv forsøgsdyr i generel dårlig helbredsmæssig stand var i det store og hele helbredt inden for 1 - 2 uger.

Teratogenicitet

Som for andre vitamin A-derivater har dyreforsøg vist at isotretinoin er teratogent og embryotoksisk.

På grund af isotretinoin's teratogene potentiale er der terapeutiske konsekvenser for brugen hos fertile kvinder (se afsnit 4.3 "Kontraindikationer", 4.4 "Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen" og afsnit 4.6 "Graviditet og amning").

Fertilitet

Isotretinoin i terapeutiske doser påvirker ikke antallet af sædceller eller deres motilitet og morfologi, og udgør ingen fare for dannelse og udvikling af fostret, når manden tager isotretinoin.

Mutagenicitet

Isotretinoin har ikke vist mutagene eller carcinogene egenskaber i henholdsvis in vitro eller in vivo dyreforsøg.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpstoffer

<5 mg

Kapslens indhold

Sojaolie, rensat

Bivoks, gul

Hydrogeneret vegetabilsk olie (fra sojaolie)

Kapslens skal

Glycerol

Gelatine

Vand, rensat

Rød jernoxid (E172)

Gul jernoxid (E172)

Titandioxid (E171)

Lecithin

Triglycerider (middelkædelængde)

Sort blæk

Komponenter af den sorte blæk

Polyvinylacetatphthalat

Sort jernoxid (E172)

Macrogol 400

Propylenglykol

Ammoniumhydroxid (38%)>

<10 mg

Kapslens indhold

Sojaolie, rensat

Bivoks, gul

Hydrogeneret vegetabilsk olie (fra sojaolie)

Kapslens skal

Glycerol

Gelatine

Vand, rensat

Rød jernoxid (E172)

Lecithin

Triglycerider (middelkædelængde)

Sort blæk

Komponenter af den sorte blæk

Polyvinylacetatphtalat

Sort jernoxid (E172)

Macrogol 400

Propylenglykol

Ammoniumhydroxid (38%)>

<20 mg

Kapslens indhold

Sojaolie, rensat

Bivoks, gul

Hydrogeneret vegetabilsk olie (fra sojaolie)

Kapslens skal

Glycerol

Gelatine

Vand, rensat

Rød jernoxid (E172)

Gul jernoxid (E172)

Titandioxid (E171)

Lecithin

Triglycerider (middelkædelængde)

Sort blæk

Komponenter af den sorte blæk

Polyvinylacetatphtalat

Sort jernoxid (E172)

Macrogol 400

Propylenglykol

Ammoniumhydroxid (38%)>

6.2 Uforligeligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

3 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Må ikke opbevares over 25° C. Opbevares i original emballage. Hold beholderen tæt lukket for at beskytte mod lys.

6.5 Emballage

Termoform blisterpakning. Hver blisterstrimmel er formet i ugenomsigtigt triplex laminat (PVC/PE/PVdC) forsejlet med aluminiumfolie.

Pakkestørrelse på 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 112, 120, 168 & 180. Alle pakkestørrelser forhandles muligvis ikke.

6.6 Instruktioner vedrørende håndtering og destruktio

Ingen specielle krav.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Schering Health Care Ltd
The Brow
Burgess Hill
West Sussex RH15 9NE
England

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN