

BILAGA I

**LISTA ÖVER NAMN, FARMACEUTISK FORM, STYRKA PÅ DEN MEDICINSKA
PRODUKTEN, ADMINISTRERINGSVÄG, SÖKANDE, INNEHAVARE AV
MARKNADSRÄTTIGHETER, FÖRPACKNING OCH FÖRPACKNINGSTORLEKAR I
VARJE MEDLEMSSTAT**

<u>Medlemsstat</u>	<u>Sökande / Innehavare av marknadsrätting- heter</u>	<u>Avsett namn</u>	<u>Styrka</u>	<u>Farmaceutisk form</u>	<u>Administrer- ings-väg</u>	<u>Förpack-ning</u>	<u>Förpackningsstorlek</u>
Belgien	Schering Health Care Ltd The Brow, Burgess Hill, West Sussex, RH15 9NE, Storbritannien	Lurantal	10 mg	Mjuka kapslar	Peroralt	Dosskiva	20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 112, 120, 168 & 180
		Lurantal	20 mg	Mjuka kapslar	Peroralt	Dosskiva	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	Mjuka kapslar	Peroralt	Dosskiva	20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 112, 120, 168 & 180
		Scheritonin	20 mg	Mjuka kapslar	Peroralt	Dosskiva	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	Mjuka kapslar	Peroralt	Dosskiva	20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 112, 120, 168 & 180
		Lurantal	20 mg	Mjuka kapslar	Peroralt	Dosskiva	20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 112, 120, 168 & 180
Frankrike	Schering Health Care Ltd The Brow, Burgess Hill, West Sussex, RH15 9NE, Storbritannien	Scheritonin	10 mg	Mjuka kapslar	Peroralt	Dosskiva	20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 112, 120, 168 & 180
		Scheritonin	20 mg	Mjuka kapslar	Peroralt	Dosskiva	20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 112, 120, 168 & 180

Grekland	Schering Health Care Ltd The Brow, Burgess Hill, West Sussex, RH15 9NE, Storbritannien	Scheritonin	10 mg	Mjuka kapslar	Peroralt	Dosskiva	20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 112, 120, 168 & 180
		Scheritonin	20 mg	Mjuka kapslar	Peroralt	Dosskiva	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	Mjuka kapslar	Peroralt	Dosskiva	20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 112, 120, 168 & 180
		Scheritonin	10 mg	Mjuka kapslar	Peroralt	Dosskiva	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	Scheritonin	20 mg	Mjuka kapslar	Peroralt	Dosskiva	20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 112, 120, 168 & 180
		Rexidal	20 mg	Mjuka kapslar	Peroralt	Dosskiva	20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 112, 120, 168 & 180
Luxemburg	Schering Health Care Ltd The Brow, Burgess Hill, West Sussex, RH15 9NE, Storbritannien	Lurantal	10 mg	Mjuka kapslar	Peroralt	Dosskiva	20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 112, 120, 168 & 180
		Lurantal	20mg	Mjuka kapslar	Peroralt	Dosskiva	20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 112, 120, 168 & 180
Nederländerna	Schering Health Care Ltd The Brow,	Lurantal	10 mg	Mjuka kapslar	Peroralt	Dosskiva	20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 112, 120, 168 & 180

Portugal	Burgess Hill, West Sussex, RH15 9NE, Storbritannien	Lurantal	20 mg	Mjuka kapslar	Peroralt	Dosskiva	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	Scheritonin	10 mg	Mjuka kapslar	Peroralt	Dosskiva	20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 112, 120, 168 & 180
		Scheritonin	20 mg	Mjuka kapslar	Peroralt	Dosskiva	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	Mjuka kapslar	Peroralt	Dosskiva	20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 112, 120, 168 & 180
		Trivane	20 mg	Mjuka kapslar	Peroralt	Dosskiva	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	Mjuka kapslar	Peroralt	Dosskiva	20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 112, 120, 168 & 180
		Isotretinoin	10 mg	Mjuka kapslar	Peroralt	Dosskiva	20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 112, 120, 168 & 180
		Isotretinoin	20 mg	Mjuka kapslar	Peroralt	Dosskiva	20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 112, 120, 168 & 180
Tyskland	Schering Health Care Ltd The Brow,	Lurantal	10 mg	Mjuka kapslar	Peroralt	Dosskiva	20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 112, 120, 168 & 180

Österrike	Burgess Hill, West Sussex, RH15 9NE, Storbritannien	Lurantal	20 mg	Mjuka kapslar	Peroralt	Dosskiva	20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 112, 120, 168 & 180
	Schering Health Care Ltd The Brow,	Lurantal	10 mg	Mjuka kapslar	Peroralt	Dosskiva	20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 112, 120, 168 & 180
	Burgess Hill, West Sussex, RH15 9NE, Storbritannien	Lurantal	20 mg	Mjuka kapslar	Peroralt	Dosskiva	20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 112, 120, 168 & 180

BILAGA II

EMEA:SVETENSKAPLIGA SLUTSATSER OCH SKÄLEN TILL ÄNDRING AV PRODUKTRESUMÉN(ERNA)

VETENSKAPLIGA SLUTSATSER

ÖVERGRIPANDE SAMMANFATTNING AV DEN VETENSKAPLIGA UTVÄRDERINGEN AV Isotretinoin / Lurantal / Trivane / Rexidal / Scheritonin (se bilaga I)

Isotretinoin (13-cis-retinoinsyra) är en retinoidförening och ett derivat av A-vitamin. Isotretinoin används för systemisk behandling av akne. Liksom alla andra retinoider är isotretinoin teratogent och är kontraindicerat under graviditet för undvikande av kongenitala defekter.

Isotretinoin / Lurantal / Rexidal / Scheritonin / Trivane har beviljats godkännande för försäljning i Storbritannien, som i huvudsak är likt (generiskt) originalläkemedlet Roaccutane från Roche. Innan ett förfarande för ömsesidigt erkännande avslutades i samtliga EU-medlemsstater (utom Sverige) lämnade Frankrike in ett hänskjutande till EMEA eftersom det graviditetsförebyggande program som föreslagits i produktresumén i förfarandet för ömsesidigt godkännande inte var acceptabelt och begärde ändringar i olika avsnitt i produktresuméerna. Dessutom ansåg Frankrike att en periodisk säkerhetsrapportering på fem år för isotretinoin inte var acceptabel.

På grundval av skälen till hänskjutandena och CPMP:s frågor föreslog den sökande ett graviditetsförebyggande program och en aktualiserad produktresumé.

▪ Kvalitetsfrågor

Inga viktiga kvalitetsfrågor identifierades och de farmaceutiska uppgifterna i produktresumén var kompletta, utom de avsnitt som skulle föras in av de olika medlemsstaterna.

▪ Effektfrågor

Bioekvivalens med originalläkemedlet lades fram under förfarandet.

Läkemedlets effekt anses vara styrkt, men däremot ifrågasattes behandlingspopulationen.

CPMP observerade att motiveringen för användningen som förstahandsbehandling vid svår akne inte byggde på formella kliniska prövningar utan på kliniskt verksamma läkares publicerade åsikter. Eftersom indikationerna bör avspegla nytta–risk-förhållandet för isotretinoin i den avsedda populationen, och med tanke på risken för fosterskador och andra svåra biverkningar kopplade till isotretinoin, rekommenderade CPMP följande indikation:

”Svåra former av akne (till exempel acne nodularis, acne conglobata eller akne med risk för permanent ärrbildning) som är resistenta mot adekvat standardbehandling med systemiska antibakteriella läkemedel och lokalbehandling.”

På vuxna bör behandlingen med isotretinoin inledas vid en dygnsdos på 0,5 mg/kg. Behandlingssvaret på isotretinoin liksom vissa av biverkningarna är dosrelaterade och varierar mellan olika patienter. Därför krävs individuell anpassning av dosen under behandlingens gång. För de flesta patienter ligger dygnsdosen i intervallet 0,5–1,0 mg/kg. Den långsiktiga remissions- och relapsfrekvensen har närmare samband med den totala tillförda dosen än med behandlingstid eller dygnsdos. Det har visats att ingen väsentlig ytterligare nytta kan väntas utöver en kumulativ behandlingsdos på 120-150 mg/kg. Behandlingens längd kommer att bero på den individuella dosen. En behandling på 16–24 veckor räcker normalt för att åstadkomma remission.

▪ Säkerhetsfrågor

Den viktigaste säkerhetsfrågan rörde utformningen av rekommendationerna i produktresumén som skall garantera att fertila kvinnor inte är gravida när de påbörjar behandling med isotretinoin och inte heller blir gravida under behandlingen eller under minst en månad efter det att denna avslutats. Till grund för diskussionen låg den sökandes förslag till graviditetsförebyggande program.

I detta sammanhang diskuterade CPMP följande:

- (Oralt) isotretinoin bör endast förskrivas till fertila kvinnor med iakttagande av de stränga graviditetsförebyggande åtgärderna i innehavarens graviditetsförebyggande program. Detta gäller

även kvinnor som för närvarande inte är sexuellt aktiva, såvida inte den förskrivande läkaren anser att det finns mycket starka skäl att anta att det inte finns någon risk för graviditet.

- Isotretinoin är kontraindicerat för fertila kvinnor såvida inte samtliga villkor nedan är uppfyllda:
 - Hon har svår akne (till exempel acne nodularis, acne conglobata eller akne med risk för permanent ärrbildning) som är resistent mot adekvat standardbehandling med systemiska antibakteriella läkemedel och lokalbehandling.
 - Hon förstår risken för fosterskador.
 - Hon förstår behovet av ytterst noggrann uppföljning på månatlig basis.
 - Hon förstår och accepterar behovet av att utan avbrott använda effektiva preventivmedel under en månad före behandlingsstarten, under hela behandlingstiden och under en månad efter det att behandlingen avslutats. Åtminstone en och helst två olika preventivmetoder som kompletterar varandra, inbegripet en barriärmetod, bör användas.
 - Även om hon har amenorré måste hon följa samtliga råd om effektiva preventivmedel.
 - Hon bör ha förmågan att använda effektiva preventivmedel på ett korrekt sätt.
 - Hon har informerats om och förstår de potentiella konsekvenserna av en graviditet liksom behovet av att snabbt uppsöka läkare om det föreligger risk för graviditet.
 - Hon förstår behovet av och accepterar att göra graviditetstester före, under och fem veckor efter avslutad behandling.
 - Hon har bekräftat att hon har förstått de risker och de nödvändiga försiktighetsmått som är knutna till användningen av isotretinoin.
- Isotretinoin bör enbart förskrivas av eller ges under överinseende av läkare som har expertkunskap om användningen av systemiska retinoider för behandling av svår akne och helt förstår de risker och övervakningskrav som finns i samband med isotretinoinbehandling.
- Fullständig patientinformation om risken för fosterskador och de stränga graviditetsförebyggande åtgärderna bör ges till alla patienter, både manliga och kvinnliga.
- För att hjälpa förskrivande läkare, apotekare och patienter att undvika att foster exponeras för isotretinoin kommer innehavaren av godkännandet för försäljning att tillhandahålla utbildningsmaterial som befäster varningarna om isotretinoin's teratogenicitet, ge råd om preventivmedelsanvändning innan behandlingen inleds och vägledning om behovet av graviditetstester.
- Preventivmedelsanvändningen, graviditetstesterna och läkarbesöken bör följa de specifika rekommendationerna i produktresumén.
- Recepten på isotretinoin till fertila kvinnor bör begränsas till 30 dagars behandling, och för fortsatt behandling krävs ett nytt recept. I idealfallet bör graviditetstestet, utfärdandet av receptet och utlämnandet av isotretinoin ske samma dag. Isotretinoin bör lämnas ut senast sju dagar efter det att receptet utfärdas.
- Patienterna bör instrueras att aldrig ge detta läkemedel till någon annan person och att återlämna eventuella oanvända kapslar till apoteket efter avslutad behandling.
- Patienterna bör inte ge blod under behandlingen med isotretinoin eller under en månad efter det att denna avslutats, på grund av den potentiella risken för att skada en gravid blodmottagares foster.
- Innehavaren av godkännandet för försäljning måste förbinda sig att inte dela ut några gratisprover av läkemedlet.

De övergripande principerna för det graviditetsförebyggande programmet måste anges i produktresumén, medan de närmare detaljerna behöver anpassas till lokala regler. Därför krävde

CPMP att innehavaren av godkännandet för försäljning skulle komma överens med de behöriga nationella myndigheterna om detaljerna i det graviditetsförebyggande programmet och genomföra programmet nationellt. Detta krav har beskrivits mer utförligt i en bilaga till yttrandet med rubriken ”Villkor för godkännandet för försäljning”.

Dessutom skall de periodiska säkerhetsuppdateringsrapporterna lämnas in var sjätte månad under de första två åren efter antagandet av Europeiska kommissionens beslut, en gång om året under de följande tre åren och därefter vart femte år. Innehavaren av godkännandet för försäljning skall till CPMP, referensmedlemsstaten och den berörda medlemsstaten lämna en periodisk säkerhetsrapport om sitt graviditetsförebyggande program för isotretinoin och en integrerad bedömning av gravida kvinnors exponering för läkemedlet samt utfallet för dessa. Rapporten bör ge information om de åtgärder som vidtagits för att garantera och bedöma riskhanteringsprogrammets effektivitet. När den periodiska säkerhetsrapporteringscykeln går över till femårsrapporter skall innehavaren av godkännandet för försäljning fortsätta att lämna in rapporter om riskhanteringsprogrammet en gång om året.

Dessutom krävde CPMP följande:

- Företaget skall, som uppföljningsåtgärd, till CPMP lämna in en redogörelse med förslag till aktualisering av avsnitten om varningar och biverkningar med avseende på psykiatriska störningar, senast två månader efter CPMP:s yttrande.

Överväganden avseende nytta/riskförhållandet

På grundval av den dokumentation som redovisats av den sökande, däribland förslaget om att ett graviditetsförebyggande program skall genomföras, och kommitténs vetenskapliga diskussion fann CPMP att nytta/riskförhållandet för Isotretinoin / Lurantal / Rexidal / Scheritonin / Trivane är gynnsamt för de godkända indikationerna.

SKÄL TILL ÄNDRING AV PRODUKTRESUMÉN (PRODUKTRESUMÉERNA)

Med beaktande av att

- syftet med hänskjutningsförfarandet var att nå enighet om en produktresumé på grund av risken för fosterskador,
- den produktresumé som föreslagits av den sökande har bedömts på grundval av den dokumentation som redovisats, däribland förslaget till ett graviditetsförebyggande program, och den vetenskapliga diskussionen i CPMP,

har CPMP förordat att godkännande för försäljning beviljas med ändringar i produktresumén. Produktresumén finns i bilaga III för Isotretinoin / Lurantal / Trivane / Rexidal / Scheritonin (se bilaga I).

BILAGA III

PRODUKTRESUMÉ

**ANMÄRKNING: DENNA PRODUKTRESUMÉ VAR BIFOGAD TILL KOMMISSIONEN
BESLUT FÖR DETTA HÄNSKJUTANDE FÖR SKILJEDOMSFÖRFARANDE.**

**TEXTEN VAR GÄLLANDE VID DEN TIDEN, DEN HAR DÄREFTER INTE
UPPRÄTTHÅLLITS ELLER UPPDATERATS AV EMEA OCH TORDE DÄRFÖR INTE
NÖDVÄNDIGTVIS MOTSVARA DEN SENASTE TEXTEN.**

1. LÄKEMEDLETS NAMN

<Isotretinoin><Scheritonin><Rexidal><Lurantal><Trivane>< 5mg><10mg><20mg> mjuka kapslar

(se bilaga 1, för nationell anpassning)

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

<Varje mjuk kapsel innehåller 5 mg isotretinoin.>

<Varje mjuk kapsel innehåller 10 mg isotretinoin.>

<Varje mjuk kapsel innehåller 20 mg isotretinoin.>

Beträffande hjälpämnen se 6.1.

(se bilaga 1, för nationell anpassning)

3. LÄKEMEDELFORM

Kapsel, mjuk.

<Varje kapsel har ett tvåfärgat rödbrunt och krämfärgat hölje med en gulorange fyllning och texten "I5" tryckt på ena sidan.>

<Varje kapsel har ett rödbrunaktigt hölje med en gulorange fyllning och texten "I10" tryckt på ena sidan.>

<Varje kapsel har ett tvåfärgat ogenomskinligt rödbrunt och krämfärgat hölje med en gulorange fyllning och texten "I20" tryckt på ena sidan.>

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

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

4.2 Dosering och administreringsätt

Isotretinoin får endast förskrivas av eller under överinseende av läkare som har expertkunskap gällande användande av systemiska retinoider för behandling av svår akne och som har full kännedom om de risker som föreligger vid behandling med isotretinoin och vilka krav som ställs på övervakning.

Kapslarna skall intagas i samband med måltid en eller två gånger dagligen.

Vuxna inklusive ungdomar och äldre:

Isotretinoinbehandling bör inledas med en dos på 0,5 mg/kg dagligen. Det terapeutiska svaret på isotretinoin och vissa biverkningar är dosrelaterade och varierar från patient till patient. Detta gör att en individuell dosjustering kan bli nödvändig under behandlingens gång. För de flesta patienter varierar dosen mellan 0,5-1,0 mg/kg per dag.

Långsiktig förbättrings- och återfallsfrekvens kan tillskrivas den totalt administrerade dosen snarare än behandlingstiden eller den dagliga dosen. Ingen väsentlig ytterligare behandlingstvinst har kunnat påvisas med en kumulativ dos som överstiger 120-150 mg/kg. Behandlingens varaktighet beror på den

individuella dagliga dosen. En behandlingskur på 16-24 veckor är vanligtvis tillräcklig för att uppnå förbättring.

Hos majoriteten av patienterna inträffar fullständig utläkning av aknen med en enda behandlingskur. Om ett uppenbart återfall inträffar kan ytterligare en behandlingskur med isotretinoin övervägas med samma dagliga dos och kumulativa behandlingsdos. Eftersom ytterligare förbättring av aknen kan iakttas upp till 8 veckor efter avslutad behandling bör inte en ytterligare kur övervägas förrän åtminstone denna tidsperiod har passerat.

Patienter med svår njurinsufficiens

Hos patienter med svår njurinsufficiens skall behandlingen inledas med en lägre dos (t.ex. 10 mg/dag). Dosen kan sedan ökas upp till 1 mg/kg/dag eller tills patienten uppnår maximalt tolererbar dos (se avsnitt 4.4 "Varningar och försiktighetsmått").

Barn

Isotretinoin är inte indicerat vid behandling av förpubertal akne och rekommenderas inte för patienter yngre än 12 år.

Patienter med intolerans

Hos patienter som uppvisar svår intolerans mot den rekommenderade dosen kan behandlingen fortsättas med en lägre dos, vilket medför en längre behandlingstid och en högre risk för återfall. För att kunna erhålla maximal effekt hos dessa patienter bör behandlingen i normala fall fortsätta med högsta tolererade dos.

4.3 Kontraindikationer

Isotretinoin är kontraindicerat för gravida eller ammande kvinnor. (se avsnitt 4.6 "Graviditet och amning").

Isotretinoin är kontraindicerat för fertila kvinnor såvida inte alla villkor i "Program för att förhindra graviditet" uppfylls (se avsnitt 4.4 "Varningar och försiktighetsmått").

Isotretinoin är även kontraindicerat för patienter

- Med leverinsufficiens
- Med mycket förhöjda blodlipidvärden
- Med hypervitaminos A
- Med överkänslighet mot isotretinoin eller något av hjälpämnen
- Som samtidigt behandlas med tetracykliner (se avsnitt 4.5 "Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner")

4.4 Varningar och försiktighetsmått

Program för att förhindra graviditet

Detta läkemedel är TERATOGENT

Isotretinoin är kontraindicerat för fertila kvinnor såvida inte samtliga följande villkor i "Program för att förhindra graviditet" uppfylls:

- Hon har svår akne (såsom nodulär akne, konglobat akne eller akne med risk för permanent ärrbildning) som inte kontrolleras med adekvat standardbehandling med systemiska antibakteriella medel och lokalbehandling (se avsnitt 4.1 "Terapeutiska indikationer").
- Hon är införstådd med den teratogena risken.
- Hon är införstådd med behovet av ytterst noggrann uppföljning en gång i månaden.

- Hon är införstådd med och accepterar kravet på att använda effektiva preventivmedel utan avbrott från 1 månad före behandlingens start, under hela behandlingen och minst till och med 1 månad efter behandlingens upphörande. Minst en och helst två kompletterande preventivmetoder inklusive en barriärmetod skall användas.
- Även om hon har amenorré måste hon rätta sig efter samtliga anvisningar om effektiv födelsekontroll.
- Hon måste vara kapabel att följa effektiva preventivtekniska åtgärder.
- Hon är informerad om och förstår de potentiella följderna av en graviditet och nödvändigheten av en omedelbar läkarkontakt om det föreligger risk för graviditet.
- Hon förstår och accepterar behovet av att genomgå graviditetstest före, under och fem veckor efter avslutad behandling.
- Hon har bekräftat att hon förstått riskerna och de nödvändiga försiktighetsåtgärder som är förenade med användningen av isotretinoin.

Dessa villkor gäller även kvinnor som för närvarande inte är sexuellt aktiva om inte förskrivaren bedömer att det finns övertygande skäl som vittnar om att det inte finns någon risk för graviditet.

Förskrivaren måste säkerställa att:

- Patienten följer villkoren för att förhindra graviditet som anges ovan, inklusive bekräftelse på att hon förstår innehållet på ett adekvat sätt.
- Patienten har bekräftat ovan nämnda villkor.
- Patienten har använt minst en och helst två effektiva preventivmedelsmetoder innefattande en barriärmetod i minst en månad före behandlingens start och fortsätter att använda effektiva preventivmedel under hela behandlingsperioden och i minst en månad efter avslutad behandlingen.
- Negativa resultat av graviditetstest har erhållits före, under och fem veckor efter avslutad behandling. Datum för och resultat av graviditetstest skall dokumenteras.

Födelsekontroll

Kvinnliga patienter måste få uttömmande information om preventivmedel och bör remitteras till preventivmedelsrådgivning om de inte redan använder sig av effektiva preventivmedel.

Som lägsta krav måste fertila kvinnor använda minst en effektiv preventivmedelsmetod. Helst skall patienten använda två kompletterande preventivmedelsmetoder varav en bör vara en barriärmetod. Preventivmedelsanvändningen skall fortsätta i minst en månad efter att behandlingen med isotretinoin avslutats, detta gäller även patienter med amenorré.

Graviditetstest

I enlighet med lokal praxis rekommenderas att graviditetstest med en lägsta känslighet på 25 mIU/ml genomförs på kliniken de 3 första dagarna i menstruationscykeln enligt följande.

Före behandlingen:

För att utesluta möjligheten för en eventuell graviditet innan patienten påbörjar en preventivmedelsbehandling rekommenderas att ett första graviditetstest genomförs på kliniken och att datum och resultat för testet registreras. Hos patienter med oregelbundna menstruationer bör val av tidpunkt för graviditetstestet anpassas efter patientens sexuella aktivitet och tas cirka tre veckor efter att patienten senast hade oskyddat samlag. Förskrivaren skall instruera patienten i antikonception.

Ett graviditetstest utfört på kliniken skall också genomföras i samband med att isotretinoin förskrivs eller högst tre dagar innan besöket hos förskrivaren. Testet ska genomföras först när patienten använt effektiva preventivmedel i minst 1 månad. Detta test skall säkerställa att patienten inte är gravid när behandlingen med isotretinoin påbörjas.

Uppföljningsbesök

Uppföljningsbesöken bör planeras med 28 dagars mellanrum. Behovet av upprepade månatliga graviditetstest utförda på kliniken bör bedömas i enlighet med lokal praxis med hänsyn tagen till patientens sexuella aktivitet och tidigare menstruationsanamnes (onormala menstruationer,

överhoppade menstruationer eller amenorré). I aktuella fall bör upprepade graviditetstest genomföras samma dag som förskrivningsbesöket eller högst tre dagar innan besöket hos förskrivaren.

Behandlingens slut

Fem veckor efter avslutad behandling bör kvinnor genomgå ett sista graviditetstest för att utesluta graviditet.

Förskrivnings- och utlämningsrestriktioner

Förskrivning av isotretinoin till fertila kvinnor bör begränsas till 30-dagars behandling och en fortsättning av behandlingen kräver ny förskrivning. I idealfallet sker graviditetstest, förskrivning och utlämning av isotretinoin på samma dag. Utlämnning av isotretinoin bör ske inom maximalt sju dagar efter att receptet förskrivits.

Manliga patienter

Det finns inget som tyder på att fertiliteten hos, eller avkomman till, manliga patienter skulle påverkas av isotretinoinanvändning. Manliga patienter bör dock påminnas om att de inte får lämna ut sin medicin till någon annan, särskilt inte till kvinnor.

Ytterligare försiktighetsåtgärder

Patienten skall instrueras att aldrig ge detta läkemedel till någon annan person och att återlämna eventuellt oanvända kapslar till apoteket vid avslutad behandling.

Patienten får inte lämna blod under pågående behandling samt minst 1 månad efter utsättning av isotretinoin eftersom det föreligger en potentiell risk för fosterskada hos gravida som får blodtransfusion.

Utbildningsmaterial

För att hjälpa förskrivare, apotekspersonal och patienter att undvika fetal exponering av isotretinoin kommer innehavaren av försäljningstillståndet att tillhandahålla ett utbildningsmaterial som understryker varningarna om isotretinoinns teratogenicitet, ger råd om preventivmedel innan behandlingen samt ger vägledning om behovet av graviditetstest.

Fullständig patientinformation om den teratogena risken och de strikta graviditetsförebyggande åtgärderna i "Program för att förhindra graviditet" skall ges av läkare till alla patienter, både manliga och kvinnliga.

Psykiska besvär

Depression, psykotiska symtom och i sällsynta fall självmordsförsök och självmord har rapporterats hos patienter som behandlas med isotretinoin (se avsnitt 4.8 "Biverkningar"). Särskild försiktighet skall iaktas för patienter med depression i anamnesen och alla patienter skall observeras efter tecken på depression och vid behov remitteras till lämplig behandling. Att sätta ut isotretinoin kan emellertid vara otillräckligt för att lindra symtomen och ytterligare psykiatrisk eller psykologisk utredning kan därför bli nödvändig.

Problem i hud och underhud

Akut försämring av aknen framträder då och då under den initiala behandlingen men avklingar under fortsatt behandling, vanligtvis inom 7 – 10 dagar. Normalt krävs ingen dosjustering.

Exponering för intensivt solljus eller UV-strålning bör undvikas. Vid behov bör solskyddsmedel med hög skyddsfaktor på minst 15 användas.

Aggressiv kemisk dermabrasio och kutan laserbehandling bör undvikas hos patienter som behandlas med isotretinoin och upp till 5-6 månader efter avslutad behandling på grund av risken för hypertrofisk ärrbildning i atypiska områden och i mer sällsynta fall postinflammatorisk hyper- eller hypopigmentering i de behandlade områdena. Vaxdepilering bör undvikas hos isotretinoinbehandlade patienter och upp till minst 6 månader efter behandlingens slut på grund av risken för "stripping" av epidermis.

Samtidig administrering av isotretinoin och topikala keratolytiska eller exfoliativa anti-aknemedel bör undvikas pga eventuellt ökad lokal irritation.

Patienten bör rådats att använda mjukgörande salva eller kräm samt läppbalsam från behandlings start eftersom isotretinoin ofta orsakar torrhet i hud och läppar.

Ögonbesvär

Torra ögon, grumling av hornhinnan, försämrat mörkerseende och keratit försvinner vanligtvis när behandlingen sätts ut. Torra ögon kan lindras genom applicering av en smörjande ögonsalva eller tårsubstitut. Känslighet mot kontaktlinser förekommer och kan medföra att patienten måste använda glasögon under behandlingen.

Försämrat mörkerseende har också rapporterats och besvären har hos vissa patienter uppkommit plötsligt (se avsnitt 4.7 "Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner"). Patienter som upplever synrubbningar bör remitteras till en specialist för oftalmologisk bedömning. Det kan bli nödvändigt att sätta ut isotretinoin.

Muskuloskeletala och bindvävsbesvär

Myalgi, artralgi och förhöjda kreatinfosfokinasvärden i serum har rapporterats hos patienter som använder isotretinoin, särskilt hos dem som utövar kraftig fysisk aktivitet (se avsnitt 4.8 "Biverkningar").

Benförändringar, inklusive prematur epifysslutning, hyperostos och förkalkning av senor och ligament har uppstått efter flera års användande av mycket höga doser isotretinoin vid behandling av keratiniseringsbesvär. Dosnivåer, behandlingens längd och total kumulativ dos hos dessa patienter överskred vanligtvis vida de som rekommenderas vid behandling av akne.

Ökat intrakraniellt tryck

Fall med ökat intrakraniellt tryck har rapporterats, av vilka några inkluderade samtidig användning av tetracykliner (se avsnitten 4.3 "Kontraindikationer" och 4.5 "Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner"). Tecken och symtom på ökat intrakraniellt tryck innefattar huvudvärk, illamående och kräkningar, synrubbningar och papillödem. Patienter som utvecklar ökat intrakraniellt tryck skall omedelbart avsluta isotretinoinbehandlingen.

Leverpåverkan

Leverenzymerna bör kontrolleras före behandling, 1 månad efter behandlingens start och därefter var tredje månad såvida inte tätare kontroller är kliniskt motiverat. Övergående och reversibel förhöjning av levertransaminasnivåer har rapporterats. I många fall har dessa förändringar hållit sig inom det normala intervallet och återgått till basnivåer under behandling. I händelse av ihållande kliniskt relevant förhöjning av transaminasnivåerna skall dosreduktion eller utsättning av behandlingen övervägas.

Njurinsufficiens

Njurinsufficiens och njursvikt påverkar inte isotretinoinns farmakokinetik. Därför kan isotretinoin ges till patienter med njurinsufficiens. Det rekommenderas dock att patienterna får starta med en låg dos och titreras upp till maximalt tolererbar dos (se avsnitt 4.2 "Dosering och administreringssätt").

Lipidmetabolism

Serumlipider (fastevärden) bör kontrolleras före behandling, 1 månad efter behandlingens start och därefter var tredje månad såvida inte tätare kontroller är kliniskt motiverat. Förhöjda serumlipidvärden återgår vanligtvis till det normala vid dosminskning eller utsättning av behandlingen och kan också svara på dietåtgärder.

Isotretinoin har förknippats med förhöjda plasmatriglyceridnivåer. Isotretinoin skall sättas ut om hypertriglyceridemi inte kan kontrolleras på en acceptabel nivå eller om symtom på pankreatit uppstår (se avsnitt 4.8 "Biverkningar"). Nivåer som överstiger 800 mg/dl eller 9 mmol/l förknippas ibland med akut pankreatit, vilket kan vara ett livshotande tillstånd.

Gastrointestinala rubbningar

Isotretinoin har satts i samband med inflammatorisk tarmsjukdom (t.ex. regional ileit) hos patienter utan tidigare anamnes av magtarmsrubbningar. Patienter som upplever svår (hemorragisk) diarré skall omedelbart avbryta behandlingen med isotretinoin.

Allergiska reaktioner

Anafylaktiska reaktioner har rapporterats i sällsynta fall, ibland efter tidigare lokal behandling med retinoider. Allergiska kutana reaktioner har rapporterats sällan. Allvarliga fall av allergisk vaskulit, ofta med purpura (blåmärken och röda fläckar) på extremiteter och extrakutant engagemang har rapporterats. Svåra allergiska reaktioner gör det nödvändigt att avbryta behandlingen och kräver noggrann övervakning.

Högriskpatienter

Patienter med diabetes, fetma, alkoholism eller rubbad lipidmetabolism och som genomgår behandling med isotretinoin kan behöva tätare kontroller av serumvärden för lipider och/eller blodglukos. Förhöjt fastebloodsocker har rapporterats och nya fall av diabetes har diagnostiserats under isotretinoinbehandling.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Patienter bör inte äta vitamin A i kombination med isotretinoin på grund av risken att utveckla hypervitaminos A.

Fall med ökat intrakraniellt tryck (*pseudotumor cerebri*) har rapporterats vid samtidig användning av isotretinoin och tetracykliner. Samtidig behandling med tetracykliner måste därför undvikas (se avsnitt 4.3 "Kontraindikationer" och avsnitt 4.4 "Varningar och försiktighetsmått").

4.6 Graviditet och amning

Graviditet är en absolut kontraindikation för behandling med isotretinoin (se avsnitt 4.3 "Kontraindikationer"). Om graviditet trots försiktighetsåtgärder inträffar under pågående behandling med isotretinoin eller under den efterföljande månaden föreligger en stor risk för mycket svår och allvarlig missbildning av fostret.

De fetala missbildningar som förknippas med exponering för isotretinoin inkluderar missbildningar i det centrala nervsystemet (hydrocefalus, cerebellär missbildning/abnormitet, mikrocefali), ansiktsdysmorfier, gomspalt, missbildningar av ytterörat (avsaknad av ytteröra, små eller inga yttre hörselgångar), ögonabnormiteter (mikroftalmi), kardiovaskulära abnormiteter (konotrunkala missbildningar som Fallots tetrad, transposition av de stora blodkärlen, septumdefekter), tymus- och bisköldkörtelabnormiteter. Det förekommer också ökad incidens av spontana aborter.

Skulle graviditet uppstå hos en kvinna som behandlas med isotretinoin, måste behandlingen avslutas och patienten ska remitteras till en läkare som är specialist i eller som har erfarenhet av teratologi för bedömning och rådgivning.

Amning:

Isotretinoin är ytterst lipofilt, varför passage av isotretinoin till bröstmjolk är sannolik. På grund av biverkningsrisken hos modern och det exponerade barnet är användning av isotretinoin hos ammande mödrar kontraindicerat.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Ett antal fall av försämrat mörkerseende har uppstått under användning av isotretinoin och har i sällsynta fall bestått efter behandlingen (se avsnitt 4.4 "Varningar och försiktighetsmått" och avsnitt 4.8 "Biverkningar"). Eftersom besvären kan komma plötsligt hos vissa patienter bör patienter

informeras om denna eventuella risk och uppmanas att vara försiktiga vid framförande av fordon eller hantering av maskiner.

4.8 Biverkningar

Följande symtom är de vanligaste rapporterade biverkningarna med isotretinoin: torrhet i slemhinnor t.ex. av läppar (keilit), näsans slemhinna (epistaxis) och ögonen (konjunktivit), torrhet i huden. Vissa biverkningar som associeras med användning av isotretinoin är dosrelaterade. Biverkningarna är vanligtvis reversibla efter dosjustering eller utsättning av behandlingen men vissa kan bestå efter att behandlingen har avslutats.

<i>Infektioner:</i>	
Mycket sällsynta ($\leq 1/10\ 000$)	Grampositiv (mukokutan) bakteriell infektion
<i>Sjukdomstillstånd i blodet och lymfatiska systemet :</i>	
Mycket vanliga ($\geq 1/10$)	Anemi, förhöjd sänka, trombocytopeni, trombocytos
Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Neutropeni
Mycket sällsynta ($\leq 1/10\ 000$)	Lymfadenopati
<i>Rubbningar i immunsystemet:</i>	
Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$)	Allergisk hudreaktion, anafylaktiska reaktioner, överkänslighet
<i>Nutritionsrubbningar och ämnesomsättningsjukdomar:</i>	
Mycket sällsynta ($\leq 1/10\ 000$)	Diabetes mellitus, hyperurikemi
<i>Psykiska sjukdomar:</i>	
Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$)	Depression
Mycket sällsynta ($\leq 1/10\ 000$)	Onormalt beteende, psykotiska besvär, självmordsförsök, självmord
<i>Sjukdomar i nervsystemet :</i>	
Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Huvudvärk
Mycket sällsynta ($\leq 1/10\ 000$)	Ökat intrakraniellt tryck, kramper, dåsighet
<i>Sjukdomar i ögat:</i>	
Mycket vanliga ($\geq 1/10$)	Blefarit, konjunktivit, torra ögon, ögonirritation
Mycket sällsynta ($\leq 1/10\ 000$)	Dimsyn, katarakt, färgblindhet (defekter i färgseendet), kontaktlinsintolerans, korneal opacitet, försämrat mörkerseende, keratit, papillödem (som tecken på förhöjt intrakraniellt tryck), fotofobi
<i>Sjukdomar i örat och labyrinten:</i>	
Mycket sällsynta ($\leq 1/10\ 000$)	Nedsatt hörsel
<i>Kärlsjukdomar:</i>	
Mycket sällsynta ($\leq 1/10\ 000$)	Vaskulit (till exempel Wegeners granulomatos, allergisk vaskulit)
<i>Sjukdomar i andningsorgan, bröstorg och mediastinum:</i>	
Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Epistaxis, torrhet i näsan, nasofyrangit
Mycket sällsynta ($\leq 1/10\ 000$)	Bronkospasm (särskilt hos patienter med astma), heshet,
<i>Mag-tarmkanalens sjukdomar:</i>	
Mycket sällsynta ($\leq 1/10\ 000$)	Kolit, ileit, torrhet i halsen, gastrointestinal blödning, hemorragisk diarré och inflammatorisk tarmsjukdom, illamående, pankreatit (se avsnitt 4.4 "Varningar och försiktighetsmått"),
<i>Lever- och gallsjukdomar:</i>	
Mycket vanliga ($\geq 1/10$)	Förhöjda transaminaser (se avsnitt 4.4 "Varningar och försiktighetsmått")
Mycket sällsynta ($\leq 1/10\ 000$)	Hepatit
<i>Hudens och underhudens sjukdomar:</i>	
Mycket vanliga ($\geq 1/10$)	Keilit, dermatit, torr hud, begränsad exfoliation, klåda, erytematöst utslag, skör hud (och risk för friktionstrauma)

Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$) Mycket sällsynta ($\leq 1/10\ 000$)	Alopeci Acne fulminans, försämrad akne (uppblossad akne), erytem (ansikts), exantem, hårproblem, hirsutism, nageldystrofi, paronyki, ljuskänslighetsreaktion, pyogent granulom, hyperpigmentering av hud, ökad svettning
<i>Sjukdomar i muskuloskeletala system och bindväven :</i> Mycket vanliga ($\geq 1/10$) Mycket sällsynta ($\leq 1/10\ 000$)	Artralgi, myalgi, ryggsmärta (särskilt ungdomar) Artrit, kalcinos (förkalkning av ligament och senor), prematur epifysslutning, exostos, (hyperostos), minskad bentäthet, tendinit
<i>Njur- och urinvägssjukdomar:</i> Mycket sällsynta ($\leq 1/10\ 000$)	Glomerulonefrit
<i>Allmänna symtom/fynd vid administrationsstället :</i> Mycket sällsynta ($\leq 1/10\ 000$)	Granulationsvävnad (ökad bildning), sjukdomskänsla
<i>Utredningar:</i> Mycket vanliga ($\geq 1/10$) Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$) Mycket sällsynta ($\leq 1/10\ 000$)	Förhöjda blodtriglycerider, Minskat HDL-värde, Förhöjt blodkolesterol, förhöjt blodglukos, hematuri, proteinuri Förhöjt blodkreatinfosfokinas

* Biverkningsfrekvensen beräknades ur poolade kliniska försöksdata från 824 patienter och utifrån data efter marknadsföring av produkten.

4.9 Överdoserering

Isotretinoin är ett derivat av vitamin A. Trots att den akuta toxiciteten är låg kan tecken på hypervitaminos A uppträda vid oavsiktlig överdosering. Tecken på akut vitamin A-förgiftning är inkluderar svår huvudvärk, illamående eller kräkningar, dåsighet, irritabilitet och klåda. Tecken och symtom på avsiktlig eller oavsiktlig överdosering med isotretinoin är troligtvis de samma. Symtomen förmodas vara reversibla och avklingar utan att behandling är nödvändig.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Medel mot akne för systemisk användning

ATC-kod: D10BA01

Verkningsmekanism

Isotretinoin är en stereoisomer av all-trans-retinoinsyra (tretinoin). Den exakta verkningsmekanismen av isotretinoin är ännu inte helt klarlagd men det har fastställts att förbättring i den kliniska bilden av svår akne associeras till hämning av talgkörtelaktiviteten och en histologiskt påvisad reduktion av talgkörtlarnas storlek. Vidare har en dermal anti-inflammatorisk effekt av isotretinoin kunnat fastställas.

Effekt

Ökad förhorning av talgkörtelns epitel leder till avstötning av korneocyter i körtelgången samt blockering av keratin och talgöverskott. Detta följs av komedobildning och så småningom inflammatoriska lesioner. Isotretinoin hämmar proliferation av sebocyter och tycks verka på akne genom att återställa differentieringen. Talg är det huvudsakliga substratet för tillväxt av *Propionibacterium acnes* och reducerad talgproduktion hämmar på så vis den bakteriella koloniseringen av körtelgången.

5.2 Farmakokinetiska uppgifter

Absorption

Absorptionen av isotretinoin från magtarmkanalen varierar och är dos-linjär i det terapeutiska intervallet. Den absoluta biotillgängligheten av isotretinoin har inte fastställts eftersom det verksamma ämnet inte finns tillgängligt som intravenös beredning för humant bruk men extrapolering från försök på hund tyder på en relativt låg och variabel systemisk biotillgänglighet. Biotillgängligheten fördubblas om isotretinoin intas tillsammans med föda jämfört med om det tas på fastande mage.

Distribution

Isotretinoin är i stor utsträckning bundet till plasmaproteiner, i huvudsak albumin (99,9 %). Distributionsvolymen för isotretinoin är inte fastställd hos människa eftersom isotretinoin inte finns tillgängligt som intravenös beredning för humant bruk. Det finns knapphändig information tillgänglig rörande vävnadsdistribution av isotretinoin. Koncentrationer av isotretinoin i epidermis är endast hälften av den i serum. Plasmakoncentrationer av isotretinoin är ungefär 1,7 gånger koncentrationen 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 isotretinoins effekt (reduktion i talgutsöndringshastighet trots icke mätbara plasmanivåer av isotretinoin och tretinoin). Andra mindre metaboliter är t.ex. glukuronidkonjugat. Den huvudsakliga metaboliten 4-oxo-isotretinoin uppnår 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. Det har uppskattats att 20-30% av en isotretinoindos metaboliseras genom isomerisering.

Enterohepatisk cirkulation kan spela en betydelsefull roll i farmakokinetiken av isotretinoin hos människa. Metabolismstudier *in vitro* visar att flera CYP-enzymers finns 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 radioaktivtmarkerat isotretinoin återfanns ungefär lika stora dosfraktioner i urin och faeces. Efter oral administrering av isotretinoin är den slutgiltiga halveringstiden för elimination av oförändrad substans hos patienter med akne i medeltal 19 timmar. Den slutgiltiga halveringstiden för elimination 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 särskilda patientgrupper

Eftersom isotretinoin är kontraindicerat hos 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 i olika djurslag. LD₅₀ är ungefär 2000 mg/kg för kanin, cirka 3000 mg/kg för mus och över 4000 mg/kg för råtta.

Kronisk toxicitet

En långtidsstudie på råtta som pågick i över två år (isotretinoindoserna 2, 8 och 32 mg/kg/dag) visade tecken på partiellt hårfall och förhöjda plasmatriglycerider för de högre doserna. Biverkningsspektra för isotretinoin hos gnagare påminner därmed om det för vitamin A men innefattar inte den kraftiga

vävnads- och organförkalkning som observerats med vitamin A hos råtta. Levercellförändringar som observerats med vitamin A förekom inte med isotretinoin.

Alla observerade biverkningar som förekommer vid hypervitaminos A-syndrom var spontant reversibla efter att isotretinoin sattes ut. Även försöksdjur med dålig allmänstatus hade i stort sett återhämtat sig inom 1-2 veckor.

Teratogenicitet

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

På grund av den teratogena potentialen hos isotretinoin finns det terapeutiska konsekvenser vid administrering till fertila kvinnor (se avsnitt 4.3 "Kontraindikationer", avsnitt 4.4 "Varningar och försiktighetsmått" och avsnitt 4.6 "Graviditet och amning").

Fertilitet

Isotretinoin i terapeutiska doser påverkar inte antal, rörlighet eller morfologi hos spermier 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 *in vitro* respektive *in vivo* djurförsök.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

<5mg:

Kapselns innehåll

Sojaolja, raffinerad

Vax, gult

Hydrerad vegetabilisk olja (derivat av sojaolja)

Kapselns hölje

Glycerol

Gelatin

Vatten, renat

Röd järnoxidpasta (E172)

Gul järnoxidpasta (E172)

Titandioxid (E171)

Lecitin

Triglycerider, medellångkedjiga

Trycksvärta

Trycksvärtans beståndsdelar.

Polyvinylacetatftalat

Svart järnoxid (E172)

Makrogol 400

Propylenglykol

Ammoniumhydroxid (38%)>

<10mg:

Kapselns innehåll

Sojaolja, raffinerad

Vax, gult

Hydrerad vegetabilisk olja (derivat av sojaolja)

Kapselns hölje

Glycerol
Gelatin
Vatten, renat
Röd järnoxidpasta (E172)
Lecitin
Triglycerider, medellångkedjiga

Trycksvärta

Trycksvärtans beståndsdelar.

Polyvinylacetatftalat
Svart järnoxid (E172)
Makrogol 400
Propylenglykol
Ammoniumhydroxid (38%)>

<20mg:

Kapselns innehåll

Sojaolja, raffinerad
Vax, gult
Hydrerad vegetabilisk olja (derivat av sojabönlja)

Kapselns hölje

Glycerol
Gelatin
Vatten, renat
Röd järnoxidpasta (E172)
Gul järnoxidpasta (E172)
Titandioxid (E171)
Lecitin
Triglycerider, medellångkedjiga

Trycksvärta

Trycksvärtans beståndsdelar.

Polyvinylacetatftalat
Svart järnoxid (E172)
Makrogol 400
Propylenglykol
Ammoniumhydroxid (38%)>

6.2 Blandbarhet

Ej relevant

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25°C. Förvaras i originalförpackningen. Tillslut förpackningen väl, ljuskänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Formgjuten blister. Varje blister är gjord av ogenomskinligt tredubbelt laminat (PVC/PE/PVdC) som förseglats med aluminiumfolie.

Förpackningsstorlekar på 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 112, 120, 168 och 180. Eventuellt kommer inte alla förpackningar att marknadsföras.

6.6 Anvisningar för användning och hantering

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN