

BILAGA I

**FÖRTECKNING ÖVER NAMN, LÄKEMEDELSFORM, LÄKEMEDELSSTYRKOR,
ADMINISTRERINGSSÄTT, INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING,
FÖRPACKNINGAR OCH FÖRPACKNINGSTORLEKAR I MEDLEMSSTATERNA**

<u>Medlemsstat</u>	<u>Innehavare av godkännande för försäljning</u>	<u>Fantasinamn</u>	<u>Styrka</u>	<u>Läkemedelsform</u>	<u>Administrerings-sätt</u>	<u>Förpackning</u>	<u>Förpackningsstorlek</u>
Österrike	Roche Austria GmbH, Engelhorngasse 3, 1211 Wien	ROACCUTANE « Roche »	10 mg	Mjuka kapslar	Oral	Blister	30, 100
		ROACCUTANE « Roche »	20 mg	Mjuka kapslar	Oral	Blister	30, 100
Belgien	N.V. Roche S.A. Rue Dantestraat 75, B-1070 Brussels Belgium	Roaccutane	10 mg	Mjuka kapslar	Oral	Blister	30, 60
		Roaccutane	20 mg	Mjuka kapslar	Oral	Blister	30, 60
Danmark	Hoffmann-La Roche & Co Basel, Schweiz	Roaccutan	10 mg	Mjuka kapslar	Oral	Blister	30, 50, 100
		Roaccutan	20 mg	Mjuka kapslar	Oral	Blister	30, 50, 100
Finland	Roche Oy Sinimäentie 10 A FIN-02630 Espoo/Esbo, Finland	Roaccutan	10 mg	Mjuka kapslar	Oral	Blister	100
		Roaccutan	20 mg	Mjuka kapslar	Oral	Blister	100
Frankrike	Roche 52, boulevard du Parc 92521 Neuilly-sur-Seine Cedex, France	Roaccutane	5 mg	Mjuka kapslar	Oral	Blister	30, 60
		Roaccutane	10 mg	Mjuka kapslar	Oral	Blister	30, 60
		Roaccutane	20 mg	Mjuka kapslar	Oral	Blister	30, 60
Tyskland	Hoffmann-La Roche AG, Emil-Barell-Straße 1, 79639 Grenzach-Wyhlen	Roaccutan	10 mg	Mjuka kapslar	Oral	Blister	50
		Roaccutan	20 mg	Mjuka kapslar	Oral	Blister	50

Grekland	Roche Hellas S.A., Αλσιμάνας 4 & Δελεφών, GR-151 25 Μαρούσι, Αττική, Greece	ROACCUTAN	10 mg	Mjuka kapslar	Oral	Blister	30
						Blister	30
						Blister	56, 60
Irland	Roche Products Limited P.O. Box 8 Welwyn Garden City Hertfordshire AL7 3AY, UK	Roaccutane	5 mg	Mjuka kapslar	Oral	Gula glas- flaskor	100
						Blister	56, 60
						Gula glas- flaskor	100
Italien	ROCHE S.p.A. Piazza Durante 11 20131 Milano, Italy	ROACCUTAN	2.5 mg	Mjuka kapslar	Oral	Blister	30
						Blister	30
						Blister	30
Luxemburg	N.V. Roche S.A. Rue Dantestraat 75, B-1070 Brussels Belgium	Roaccutane	10 mg	Mjuka kapslar	Oral	Blister	30, 60
						Blister	30, 60
						Blister	30, 60
Portugal	Roche Farmacêutica Química, Lda. Estrada Nacional 249-1, 2720-413 Amadora, Portugal	Roaccutan	10 mg	Mjuka kapslar Mjuka kapslar	Oral	Blister	20, 50
						Blister	20, 50

Spanien	Roche Farma S.A., c/ Josefa Valcárcel, nº 42, 28027 Madrid, Spain	Roacutan	10 mg	Mjuka kapslar	Oral	Blister	50
		Roacutan	20 mg	Mjuka kapslar	Oral	Blister	50
Nederländerna	Roche Nederland B.V., Nijverheidsweg 38, 3641 RR Mijdrecht, Nederland	Roaccutane	10 mg	Mjuka kapslar	Oral	Blister	30
		Roaccutane	20 mg	Mjuka kapslar	Oral	Blister	30
Storbritannien	Roche Products Limited 40 Broadwater Road Welwyn Garden City Hertfordshire AL7 3AY, UK	Roaccutane	5 mg	Mjuka kapslar	Oral	Blister	56, 60
						Gula glas- flaskor	100
		Roaccutane	20 mg	Mjuka kapslar	Oral	Blister	56, 60
						Gula glas- flaskor	100

<u>Medlemsstat</u>	<u>Innehavare av godkännande för försäljning</u>	<u>Fantasinamn</u>	<u>Styrka</u>	<u>Läkemedelsform</u>	<u>Administrerings-sätt</u>	<u>Förpackning</u>	<u>Förpackningsstorlek</u>
Island	F. Hoffmann La-Roche Ltd. Postfach CH-4002 Basel	Roaccutan	10 mg	Mjuka kapslar	Oral	Blister	50
		Roaccutan	20 mg	Mjuka kapslar	Oral	Blister	50

BILAGA II

EMEA:SVETENSKAPLIGA SLUTSATSER OCH SKÄLEN TILL ÄNDRING AV PRODUKTRESUMÉN

VETENSKAPLIGA SLUTSATSER

ÖVERGRIPANDE SAMMANFATTNING AV DEN VETENSKAPLIGA UTVÄRDERINGEN AV ROACCUTAN MED SYNONYMER (se bilaga I)

Isotretinoin (13-cis-retinoinsyra), den verksamma substansen i Roaccutan, är en retinoidförening och ett derivat av A-vitamin. Roaccutankapslar är en oral formulering av isotretinoin som används för systemisk behandling av akne. Liksom alla andra retinoider är isotretinoin teratogent och är för undvikande av kongenitala defekter kontraindicerat under graviditet.

Roaccutan registrerades i EU-medlemsstaterna (utom Sverige [och Norge], där läkemedlet saluförs under särskild licens) från och med 1983. Skälet till artikel 30-hänskjutandet av Roaccutan var att läkemedlet till följd av skiljaktiga nationella beslut inte har samma produktresumé i alla medlemsstaterna.

De viktigaste av de avdelningar som skulle harmoniseras var ”Terapeutiska indikationer”, ”Dosering och administreringssätt”, ”Kontraindikationer”, ”Varningar och försiktighetsmått” och ”Biverkningar”.

På grund av den höga risken för kongenitala defekter föreslog innehavaren av godkännande för försäljning ett harmoniserat riskhanteringsprogram med syftet att se till att fertila kvinnor inte är gravida när de påbörjar behandling med Roaccutan och inte heller blir gravida under behandlingen eller under minst en månad efter det att denna avslutats.

▪ Kvalitetsfrågor

CPMP ansåg inte att det fanns några väsentliga kvalitetsfrågor att diskutera, och de farmaceutiska uppgifterna i produktresumén har harmoniserats med undantag av de avdelningar som måste införas nationellt av medlemsstaterna när dessa genomför den harmoniserade produktresumén.

Innehavaren ombads att kommentera de olika tillgängliga styrkorna och förpackningsstorlekarna mot bakgrund av riskhanteringsprogrammet. Beslutet om vilka styrkor och förpackningsstorlekar som i framtiden skall förekomma i EU beror direkt på det riskhanteringsprogram som parterna slutgiltigt enas om. Detta beslut kan fattas i en andra etapp, efter det aktuella harmoniseringsförfarandet.

▪ Effektfrågor

Att läkemedlet har effekt anses vara styrkt, men däremot ifrågasattes behandlingspopulationen. CPMP observerade att motiveringen för användningen som förstahandsbehandling vid allvarlig akne inte byggde på formella kliniska prövningar utan på kliniskt verksamma läkares publicerade åsikter. Med tanke på att indikationerna bör avspegla nytta–risk-förhållandet för isotretinoin i den avsedda populationen, och med hänsyn tagen till den teratogena risken och andra allvarliga biverkningar med anknytning till isotretinoin, rekommenderade CPMP följande indikation:

”Allvarliga former av akne (till exempel acne nodularis, acne conglobata eller akne som riskerar att orsaka permanent ärrbildning) som är resistent mot adekvata kurer av 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 patienter. Detta innebär att det 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 vare sig behandlingstiden eller dygnsdosen. Det har visats att man inte kan förvänta sig att läkemedlet skall göra någon mer betydande ytterligare nytta efter en kumulerad behandlingsdos på 120–150 mg/kg. Behandlingstiden beror av den individuella dygnsdosen. En behandlingskur på 16–24 veckor räcker normalt för att åstadkomma remission.

▪ Säkerhetsfrågor

Den viktigaste säkerhetsfrågan rörde utformningen av de rekommendationer 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 innehavarens förslag till harmoniserat graviditetsförebyggande program.

I detta sammanhang beaktade CPMP följande:

- Förskrivning av (oralt) isotretinoin till fertila kvinnor bör ske bara med tillämpning av strikta graviditetsförebyggande åtgärder som stöds av 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 saknas risk för graviditet.
- Isotretinoin är kontraindicerat för fertila kvinnor såvida inte alla villkoren nedan är uppfyllda:
 - Hon har allvarlig akne (till exempel acne nodularis, acne conglobata eller akne som riskerar att orsaka permanent ärrbildning) som är resistent mot adekvata kurer av standardbehandling med systemiska antibakteriella läkemedel och lokalbehandling.
 - Hon förstår den teratogena risken.
 - 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 alla råden 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 att göra graviditetstester före behandlingen, under denna och fem veckor efter det att den har avslutats samt accepterar att genomgå sådana tester.
 - Hon har bekräftat att hon har förstått de risker och de nödvändiga försiktighetsmått som är knutna till användningen av isotretinoin.
- Isotretinoin bör förskrivas enbart av – eller under överinseende av – läkare som har expertkunskap om användningen av systemiska retinoider för behandling av allvarlig akne och helt förstår de risker och övervakningskrav som finns i samband med isotretinoinbehandling.
- Fullständig patientinformation om de teratogena riskerna och de strikta 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 att tillhandahålla utbildningsmaterial som befäster varningarna om isotretinoin's teratogenicitet, ger råd om preventivmedelsanvändningen innan behandlingen inleds och ger vägledning om behovet av graviditetstester.
- Preventivmedelsanvändningen, graviditetstesterna och läkarbesöken bör följa specifika rekommendationer som lämnas 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. Utlämnandet av isotretinoin bör ske senast sju dagar efter det att receptet utfärdades.
- Patienterna bör instrueras att aldrig ge detta läkemedel till någon annan person och att återlämna eventuella oanvända kapslar till sitt apotek vid behandlingens slut.
- 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 en gravid blodmottagares foster.

- Innehavaren måste åta 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 skulle komma överens med de behöriga nationella myndigheterna om dessa närmare detaljer för det graviditetsförebyggande programmet och att innehavaren måste genomföra detta program nationellt. Detta krav har beskrivits mer utförligt i en bilaga till yttrandet med rubriken ”Villkor för godkännandet för försäljning”.

Dessutom bör de periodiska säkerhetsuppdateringsrapporterna (PSUR) lämnas in årligen. Innehavaren bör förse CPMP, referensmedlemsstaten och de berörda medlemsstaterna med en ”graviditetsredogörelse”, inbegripet en rapport om det graviditetsförebyggande programmet och en samlad bedömning av gravida personers exponering för läkemedlet samt utfallet för dessa. Sådana redogörelser lämnas in var sjätte månad de första två åren efter Europeiska kommissionens beslut och varje år därefter. Rapporten bör ge information om de åtgärder som vidtagits för att se till att det graviditetsförebyggande programmet fungerar väl och för att bedöma om så är fallet.

Dessutom krävde CPMP följande:

- Företaget skall, som uppföljningsåtgärd, till CPMP lämna in en redogörelse med förslag till uppdatering av avdelningarna ”Varningar och försiktighetsmått” och ”Biverkningar” med avseende på psykiatriska störningar, senast två månader efter CPMP:s yttrande.
- Inom ramen för bedömningen av PSUR bör referensmedlemsstaten se över följande biverkningar: ögonsjukdomar, rodnad, blåmärken (utgjutningar), oregelbunden menstruation, palpitationer och takykardi samt eventuella tecken på interaktion med karbamazepin.

Alla delar av avdelningarna 4 och 5 i produktresumén har harmoniserats under förfarandet.

Överväganden i fråga om nytta och risk

På grundval av den dokumentation som redovisats av innehavaren av godkännande för försäljning, däribland förslaget om att ett graviditetsförebyggande program skall genomföras, och sin egen vetenskapliga diskussion fann CPMP att nytta–risk-förhållandet för Roaccutan (med synonymer) är gynnsamt för de överenskomna indikationerna.

SKÄL TILL ÄNDRING AV PRODUKTRESUMÉN

CPMP förordar ändring av de godkännanden för försäljning avseende Roaccutan med synonymer (se bilaga I) för vilka produktresumén återfinns i bilaga III, med beaktande av följande:

- Det hänskjutna ärendet avsåg harmonisering av produktresuméerna.
- Den produktresumé som föreslagits av innehavarna av godkännande för försäljning har bedömts på grundval av den dokumentation som redovisats, däribland förslaget till ett graviditetsförebyggande program, och den vetenskapliga diskussionen i CPMP.

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. LÄKEMEDELETS NAMN

<Roaccutane och associerade namn><2,5 mg><5 mg><10 mg><20 mg> mjuka kapslar

(Se Bilaga I – Implementeras nationellt)

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje mjuk kapsel innehåller <2,5 mg><5 mg><10 mg><20 mg> isotretinoin

(Se Bilaga I – Implementeras nationellt)

Beträffande hjälpämnen se 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Kapslar, mjuka.

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 iakttagas 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 iakttas 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 rådas 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 administreringsätt").

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 magtarmrubbningar. 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 vid 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), ögonabnormaliteter (mikroftalmi), kardiovaskulära abnormiteter (konotrunkala missbildningar som Fallots tetrad, transposition av de stora blodkärlen, septumdefekter), tymus- och bisköldkörtelabnormaliteter. 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 bröstmjölk 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 det lymfatiska systemet:</i>	
Mycket vanliga ($\geq 1/10$)	Anemi, Förhöjd sänka, Trombocytopeni, Trombocytos
Vanlig ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	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 ämnesomsättningssjukdomar:</i>	
Mycket sällsynt ($\leq 1/10\ 000$)	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>	
Vanlig ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	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 (t ex Wegeners granulomatos, allergisk vaskulit)
<i>Sjukdomar i andningsorgan, bröstorg och mediastinum:</i>	
Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Epistaxis, Torrhet i näsan, Nasofaryngit
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 ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$)	Alopeci
Mycket sällsynta ($\leq 1/10\ 000$)	Acne fulminans, Försämrad akne (uppblossad akne), Erytem (i ansiktet), Exantem, Hårproblem, Hirsutism, Nagelförtvining, Paronyki, Ljuskänslighetsreaktion, Pyogent granulom, Hyperpigmentering i huden, Ökad svettning

<i>Sjukdomar i muskulo-skeletala systemet och bindväven:</i>	
Mycket vanliga ($\geq 1/10$)	Artralgi, Myalgi, Ryggsmärta (särskilt ungdomar) Artrit,
Mycket sällsynta ($\leq 1/10\ 000$)	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 ($\geq 1/10$)	Förhöjda blodtriglycerider, Minskat HDL-värde,
Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Förhöjt blodkolesterol, Förhöjt blodglukos, Hematuri, Proteinuri
Mycket sällsynta ($\leq 1/10\ 000$)	Förhöjt blodkreatinfosfokinas

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

4.9 Överdoser

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 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 förhornning av talgkörtelns epitel leder till avstötning av korneocyter i körtelgången samt blockering av keratin och talgöverskott. Detta följs av komedonbildning och så småningom inflammatoriska lesioner. Isotretinoin hämmar 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 hos människa. 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

(Se Bilaga I – Implementeras nationellt)

6.2 Blandbarhet

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

<3 år><26 månader>

(Implementeras nationellt)

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25°C.

<Förvara kapslarna i blisterförpackningen och sedan i ytterkartongen. Ljuskänsligt. Fuktkänsligt.>

(Se Bilaga I – Implementeras nationellt)

6.5 Förpackningstyp och innehåll

(Se Bilaga I – Implementeras nationellt)

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Anvisningar för användning och hantering <samt destruktion>

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

(Se Bilaga I – Implementeras nationellt)

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN