

SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Decutan 10 mg og 20 mg hylki, mjúk.

2. INNIHALDSLÝSING

Hvert hylki inniheldur 10 mg eða 20 mg af ísótretínóíni.

Hjálparefni: Sojabaunaolía, sorbitól.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Hylki, mjúk.

Decutan 10 mg: Ljósflublá, aflöng, mjúk gelatínhylki sem innihalda gulan/appelsínugulan, ógegnsæjan, seigfljótandi vökva.

Decutan 20 mg: Dumbrauð, aflöng, mjúk gelatínhylki sem innihalda gulan/appelsínugulan, ógegnsæjan, seigfljótandi vökva.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Til meðferðar við slæmum þrymlabólum (acne) (hnúðóttar (nodular) þrymlabólur eða hnútörtur (conglobate) eða þrymlabólur þar sem hætta er á varanlegum örur) sem ekki svara hefðbundinni meðferð með sýklalyfjum og útvortis meðferð.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Ráðlegt er að meðferðinni sé stjórnað af eða sé undir eftirliti sérfræðings sem reynslu hefur af almennri notkun retínóíða til meðhöndlunar erfiðra þrymlabólutilfella og er meðvitaður um áhættu við ísótretínóín meðferð og kröfur um eftirlit.

Ráðlagt er að taka hylkin inn með mat, einu sinni eða tvisvar á dag.

Fullorðnir, þ.á.m. unglingar og eldra fólk

Upphafsskammtur er 0,5 mg/kg líkamsþyngdar á dag. Svörun við ísótretínóínmeðferð og sumar aukaverkanir eru skammtaháðar og einstaklingsbundnar. Því þarf að aðlaga skammta fyrir hvern einstakling. Skammtur sem hentar flestum er 0,5 til 1,0 mg/kg líkamsþyngdar á dag.

Hlutfall langvarandi bata og bakslags tengist frekar heildarskammti en meðferðarlengd eða dagsskammti. Sýnt hefur verið fram á að ekki er hægt að búast við neinum frekari ávinningi við uppsafnaðan meðferðarskammt hærri en sem nemur 120-150 mg/kg. Meðferðarlengd fer eftir einstaklingsbundnum dagsskammti. Bati næst yfirleitt eftir 16-24 vikna meðferð.

Hjá flestum sjúklingum nægir ein meðferðarlota til að losna við þrymlabólurnar.

Ef greinileg versnun verður eftir lok meðferðar má íhuga fleiri meðferðarlotur með sömu dagsskömmum. Þar sem sjá má frekari bata á þrymlabólunum í allt að 8 vikur eftir að meðferð lýkur skal ekki íhuga nýja meðferð fyrr en eftir þann tíma.

Sjúklingar með alvarlega skerta nýrnastarfsemi

Sjúklingar með alvarlega skerta nýrnastarfsemi ættu að byrja á lægri upphafsskammti (t.d. 10 mg á dag).

Síðan ætti að auka skammtinn í allt að 1 mg/kg á dag eða þar til sjúklingurinn fær hæsta skammt sem hann þolir (sjá kafla 4.4).

Börn

Lyfið er ekki ætlað til meðferðar við þrymlabólum fyrir kynþroska og er ekki ætlað börnum undir 12 ára aldri.

Sjúklingar með óþol fyrir lyfinu

Ef fram kemur alvarlegt óþol hjá sjúklingum við ráðlagðan dagsskammt, má halda meðferð áfram á lægri skammti og auka þá meðferðarlengdina en þá er aukin hættu á endurkomu einkenna. Til að ná fram mestu verkun hjá þessum sjúklingum ætti að viðhalda hæsta skammti lyfsins sem sjúklingurinn þolir.

4.3 Frábendingar

Konur sem ganga með barn eða hafa barn á brjósti mega ekki taka ísótretínóín (sjá kafla 4.6).

Konur á barneignaraldri mega ekki taka ísótretínóín nema öll skilyrði í „Forvarnaráætlun til að koma í veg fyrir þungun“ séu uppfyllt (sjá kafla 4.4).

Ofnæmi fyrir ísótretínóíni eða einhverju hjálparefnanna er frábending fyrir notkun ísótretínóíns.

Decutan inniheldur hreinsaða sojabaunaolíu og sojabaunaolíu sem er að hluta til hert. Því er ofnæmi fyrir jarðhnetum eða soja frábending fyrir notkun Decutan.

Aðrar frábendingar:

- Skert lifrarstarfsemi
- Mikið hækkaðar blóðfitur
- A-vítamíneitrun (hypervitaminosis A).
- Samtímis notkun tetracyklínlyfja (sjá kafla 4.5).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Forvarnaráætlun til að koma í veg fyrir þungun

Lyfið er VANSKÖPUNARVALDANDI.

Konur á barneignaraldri mega ekki taka ísótretínóín nema öllum eftirfarandi skilyrðum forvarnaráætlunarinnar sé fullnægt:

- Sjúklingur er með alvarlegar þrymlabólur (s.s. hnúðóttar þrymlabólur eða hnútörtur sem geta valdið örum) sem svara ekki venjulegri meðferð með sýklalyfjum eða útvortis meðferð (sjá kafla 4.1.).
- Sjúklingur skilur hættuna á vansköpun hjá fóstri, komi til þungunar.
- Sjúklingur skilur þörfina á ströngu mánaðarlegu eftirliti.
- Sjúklingur skilur og viðurkennir þörfina á virkri getnaðarvörn samfellt í mánuð áður en meðferðin er hafin, allan þann tíma sem meðferðin stendur og í mánuð eftir að meðferðinni lýkur. Nota á að minnsta kosti eina og helst tvær tegundir getnaðarvarna sem auka öryggi hvorrar annarrar og á önnur getnaðarvörnina að vera svokölluð hindrunargetnaðarvörn, t.d. smokkur eða hetta.
- Jafnvel þó sjúklingur hafi tíðateppu þarf hún að fylgja leiðbeiningum um virka getnaðarvörn.
- Sjúklingur ætti að vera fær um að fylgja getnaðarvarnar ráðstöfunum.
- Sjúklingur er upplýst og skilur hugsanlegar afleiðingar þungunar og þörfina á því að ráðfæra sig strax við lækni ef einhver hættu er á að þungun hafi átt sér stað.

- Sjúklingur skilur og viðurkennir þörfina á að framkvæma þungunarpróf fyrir, á meðan og 5 vikum eftir að meðferð lýkur.
- Sjúklingur hefur staðfest að hún skilji hættuna og þær nauðsynlegu varúðarráðstafanir sem fylgja notkun ísótretínóíns.

Skilyrði þessi eiga einnig við um konur sem ekki eru kynferðislega virkar á tímabilinu sem meðferð stendur yfir, nema að lækni þyki rík ástæða til að ætla að engin hætta sé á þungun.

Læknir sem ávísar lyfinu verður að sjá til þess:

- Að sjúklingurinn fylgi ofangreindum skilyrðum um getnaðarvarnir, að meðtaldri staðfestingu á skilningi sjúklingsins.
- Að sjúklingurinn samþykki ofangreind skilyrði.
- Að sjúklingurinn hafi notað að minnsta kosti eina og helst tvær tegundir örugggra getnaðarvarna, þ.á m. hindrunargetnaðarvörn, t.d. smokk eða hettu. Notkunin þarf að byrja mánuði áður en meðferð hefst og vara á meðan á meðferðinni stendur og að minnsta kosti í mánuð eftir að meðferð lýkur.
- Að neikvæðar niðurstöður þungunarprófs hafi fengist fyrir meðferð, meðan á henni stendur og 5 vikum eftir meðferð. Dagsetningar og niðurstöður þungunarprófanna á að skrá.

Getnaðarvarnir

Veita skal konum ítarlegar upplýsingar um getnaðarvarnir áður en meðferð hefst.

Ef þær nota ekki nægilega öruggar getnaðarvarnir þarf að aðstoða þær við val á hentugum getnaðarvörnum.

Lágmarkskröfur eru að konur á barneignaraldri noti að minnsta kosti eina tegund öruggrar getnaðarvarnar. Helst ættu sjúklingar að nota tvær tegundir getnaðarvarna sem auka öryggi hvorrar annarrar, þ.á m. svokallaða hindrunargetnaðarvörn. Notkun getnaðarvarna ætti að halda áfram í að minnsta kosti 1 mánuð eftir að meðferð með ísótretínóíni lýkur. Þetta á líka við um sjúklinga sem hafa tíðateppu.

Þungunarpróf

Mælt er með að þungunarpróf séu framkvæmd með umsjón heilbrigðisstarfsfólks fyrstu 3 dagana í hverjum tíðahring eftir neðangreindum leiðbeiningum. Þungunarprófin ættu að hafa lágmarksnæmi sem nemur 25millj. a.e./ml.

Áður en meðferð hefst:

Til að útiloka möguleikann á þungun áður en notkun getnaðarvarna hefst, er mælt með að þungunarpróf sé framkvæmt með umsjón heilbrigðisstarfsfólks og dagsetning þess og niðurstaða skráð. Hjá sjúklingum sem ekki hafa reglulegan tíðahring ætti tími þungunarprófsins að miðast við kynferðislega virkni sjúklingsins og vera framkvæmt um það bil 3 vikum eftir að sjúklingur hafði síðast óvarin kynmök. Læknir sem ávísar lyfinu ætti að fræða sjúklinginn um getnaðarvarnir.

Einnig ætti að framkvæma þungunarpróf þegar læknir ávísar lyfinu, eða innan við 3 dögum áður en því er ávísað. Sjúklingur ætti þá að hafa notað virka getnaðarvörn í að minnsta kosti 1 mánuð. Þetta próf ætti að sýna að sjúklingur sé ekki þunguð þegar meðferð með ísótretínóíni hefst.

Eftirfylgni:

Sjúklingur ætti að koma í eftirlit til læknis á 28 daga fresti. Meta þarf þörfina á mánaðarlegum þungunarprófum með umsjón heilbrigðisstarfsfólks. Þættir sem taka ætti inn í matið eru staðbundnar venjur, kynferðisleg virkni sjúklings og tíðasaga sjúklings (óeðlilegar tíðir, tíðir sem hafa fallið niður eða tíðateppa). Ef á við, skal framkvæma þungunarpróf á meðan á eftirlitsheimsókn til læknis stendur eða innan við 3 dögum fyrir heimsóknina.

Lok meðferðar:

Fimm vikum eftir lok meðferðar ættu konur að undirgangast síðasta þungunarprófið til að útiloka þungun.

Ávísun og afhending lyfsins

Hámarksskammtur sem ávísá má af lyfinu handa konum á barneignaraldri er 30 dagar.

Ávísá þarf að nýju til að halda meðferð áfram eftir þann tíma. Helst ætti að framkvæma þungunarpróf, ávísá lyfinu og byrja notkun þess sama daginn.

Afgreiðsla lyfsins ætti að fara fram innan 7 daga frá ávísun.

Karlmenn

Gögn sem liggja fyrir um útsetningu móður vegna sæðis sjúklings sem fær ísótretínóín, benda til að ekki sé um það magn að ræða sem tengist vansköpunarvaldandi áhrifum ísótretínóíns. Samt sem áður ætti að minna karlmenn á að deila ekki lyfinu með öðrum og þá sérstaklega ekki með konum.

Aðrar varúðarráðstafanir

Vara ætti sjúklinga við að gefa öðrum lyfið og að skila öllum afgangshylkjum í apótek við lok meðferðar.

Sjúklingar ættu ekki að gefa blóð á meðan á meðferð stendur og í einn mánuð eftir að meðferð lýkur vegna hugsanlegrar hættu á fósturskemmdum ef viðtakandi blóðsins reynist þunguð.

Fræðsluefni

Til þess að aðstoða lækna, lyfjafræðinga og sjúklinga að forðast það að fóstur komist í snertingu við lyfið mun markaðsleyfishafi lyfsins útvega fræðsluefni til þess að leggja aukna áherslu á viðvörðun um vansköpunarmyndandi áhrif lyfsins, til þess að veita ráðleggingar um getnaðarvarnir áður en meðferð er hafin og til þess að veita fræðslu um nauðsyn þungunarprófa.

Læknir á að veita á öllum sjúklingum, körlum jafnt sem konum, allar upplýsingar um hættu á vansköpun og strangar ráðstafanir til getnaðarvarna eins og tilgreint er í Forvarnaráætlun til að koma í veg fyrir þungun.

Geðraskanir

Greint hefur verið frá þunglyndi, versnun þunglyndis, kvíða, árásargirni, geðsveiflum, geðrofsseinkennum og í sjaldgæfum tilvikum sjálfsvígstilraunum og sjálfsvígum hjá sjúklingum sem taka lyfið (sjá kafla 4.8). Því skal gæta sérstakrar varúðar hjá sjúklingum með sögu um þunglyndi. Fylgjast ætti með því í öllum tilfellum hvort einkenni þunglyndis komi fram og vísa á viðeigandi meðferð ef þarf. Samt sem áður getur verið að ekki sé nóg að hætta notkun lyfsins til að einkennin hverfi og ítarlegra geðsjúkdóma- eða sálfræðimat gæti reynst nauðsynlegt.

Húð og húðbeður

Sést hafa tilfelli þar sem þrymlabólur versna í byrjun meðferðar en þetta minnkar með áframhaldandi meðferð, venjulega innan 7-10 daga, og þarfnast ekki breytinga á skammtastærð.

Forðast ætti sterkt sólarljós og útfjólubláa geisla. Þar sem nauðsynlegt er ætti að nota sterka sólarvörn með varnarstuðul sem nemur a.m.k. SPF 15.

Forðast ætti húðslípun og leisermeðferð á húð í 5-6 mánuði eftir meðferð með ísótretínóíni. Þetta er vegna hættu á ofvexti örvefjar á óvenjulegum svæðum og of- eða vanlitunar húðar á meðferðarsvæðum sem er þó óalgengara. Forðast skal að fjarlægja hár með vaxi í að minnsta kosti 6 mánuði eftir að meðferð lýkur vegna hættu á rofi á húðþekju.

Forðast ætti samtímis notkun ísótretínóíns og hynisleysandi húðkrema gegn þrymlabólum eða krema sem valda skinnflögnun og eru notuð við þrymlabólum vegna aukinnar hættu á staðbundinni ertingu.

Ráðleggja ætti sjúklingum að nota rakakrem eða smyrslu og varasalva frá upphafi meðferðar þar sem ísótretínóín er líklegt til að valda þurrki í húð og á vörum.

Eftir markaðssetningu hefur verið tilkynnt um alvarleg húðviðbrögð (t.d. regnbogaroðasótt, Stevens-Johnson heilkenni og eitrunardrep í húðþekju) í tengslum við notkun ísótretínóíns.

Þar sem erfitt getur verið að greina þessi viðbrögð frá öðrum húðviðbrögðum sem geta komið fram (sjá kafla 4.8) ætti að láta sjúklinga vita um og fylgjast vel með merkjum og einkennum um alvarleg viðbrögð í húð.

Ef grunur er um alvarleg húðviðbrögð ætti að hætta ísótretínóínmeðferð.

Augnraskanir

Augnþurrkur, ógegnisæi glæru, minnkuð nætursjón og glærubólga hverfa vanalega eftir að meðferð lýkur. Hægt er að meðhöndla augnþurrk með augnsmyrslu eða gervitárum. Óþol fyrir augnlinsum getur komið fram og því getur reynst nauðsynlegt að sjúklingur noti glæraugu á meðan á meðferð stendur.

Einnig hefur verið greint frá minnkaðri nætursjón og í sumum tilvikum kom minnkunin mjög snögg fram (sjá kafla 4.7). Sjúklingum með sjóntruflanir ætti að vísa til augnlæknis. Nauðsynlegt getur verið að hætta meðferð með ísótretínóíni.

Röskun í beinagrindarvöðvum og stoðvefjum

Tilkynnt hefur verið um vöðvaþrautir, liðverki og hækkað gildi kreatínfosfókínasa í sermi hjá sjúklingum á ísótretínóín meðferð, sérstaklega hjá þeim sem stunda mikla líkamlega þjálfun (sjá kafla 4.8).

Beinabreytingar, þar með talin ótímabær lokun vaxtarlína, beinagildnun og kölkun sína og liða hafa átt sér stað eftir margra ára notkun hárra skammta til meðferðar á hyrnismyndun. Skammtastærð, meðferðarlengd og heildarskammtur hjá þessum sjúklingum er oftast mun meiri en hjá þeim sem eru í meðferð við þrymlabólum.

Góðkynja háþrýstingur innan höfuðkúpu

Komið hafa fram tilfelli góðkynja háþrýstings innan höfuðkúpu þar sem í sumum tilfellum var um að ræða samtímis meðferð með tetracyklínlyfjum (sjá kafla 4.3 og kafla 4.5). Einkenni góðkynja háþrýstings innan höfuðkúpu eru meðal annars höfuðverkur, ógleði og uppköst, sjóntruflanir og doppubjúgur. Sjúklingar sem fá góðkynja háþrýsting innan höfuðkúpu ættu að hætta notkun ísótretínóíns strax.

Lifur og gall

Athuga ætti lifrarendisim fyrir meðferð, einum mánuði frá upphafi meðferðar og síðan á þriggja mánaða fresti nema nauðsyn sé talin á tíðara eftirliti. Fram hafa komið tímabundnar og afturkræfar hækkanir á lifrartransamínösum. Í mörgum tilfellum hafa þessar hækkanir verið innan eðlilegra marka og lækkað aftur niður í grunnildi meðan á meðferð stendur. Hins vegar ef langvarandi hækkun verður á transamínasagildum, ætti að hugleiða að minnka skammt eða að hætta meðferð með lyfinu.

Skert nýrnastarfsemi

Skert nýrnastarfsemi og nýrnabilun hafa ekki áhrif á lyfjahvörf ísótretínóíns. Þar af leiðandi geta sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi notað ísótretínóín. Hins vegar er mælt með að sjúklingar byrji á lágum skömmtum og að skammtar séu auknir smám saman í hámarksskammt sem þeir þola (sjá kafla 4.2).

Lípíð efnaskipti

Lípíð í sermi (mælt á fastandi maga) ætti að mæla fyrir meðferð, einum mánuði frá upphafi meðferðar og síðan á þriggja mánaða fresti nema nauðsyn sé talin á tíðara eftirliti. Hækkun á lípíðum í sermi lækkar yfirleitt ef skammtar eru minnkaðir eða ef meðferð er hætt og getur einnig lækkað í kjölfar breytinga á mataræði.

Ísótretínóín hefur verið tengt aukningu á þriglýseríðum í plasma. Ísótretínóín meðferð skal stöðvuð ef ekki er hægt að halda þriglýseríðgildum í blóði undir ásættanlegum mörkum eða ef einkenni brisbólgu koma fram (sjá kafla 4.8). Hærri gildi en 800 mg/dl eða 9 mmól/l eru stundum tengd bráðri brisbólgu sem getur verið banvæn.

Meltingarfæri

Ísótretínóin hefur verið tengt bólgusjúkdóm í þörmum (inflammatory bowel disease) (þar með talið svæðisbundinni dausgarnabólgu) hjá sjúklingum sem ekki hafa sögu um þarmakvilla. Sjúklingar sem fá alvarlegan niðurgang (með blæðingum) ættu strax að hætta meðferð með ísótretínóin.

Frúktósaóþol

Decutan inniheldur sorbitól. Sjúklingar með arfgengt frúktósaóþol, sem er mjög sjaldgæft, skulu ekki nota lyfið.

Ofnæmisviðbrögð

Bráðaofnæmisviðbrögð hafa mjög sjaldan verið tilkynnt, í einstaka tilfellum hafa þau komið fram eftir fyrri útvortis notkun retínóíða. Ofnæmisviðbrögð í húð eru sjaldan tilkynnt.

Alvarleg tilfelli ofnæmisæðabólgu, oft með purpura (marblettir og rauðir flekkir) á útlimum og fylgikvillum utan húðar hafa verið tilkynnt. Stöðva þarf meðferð ef alvarleg ofnæmisviðbrögð koma fram og þarf sjúklingur að vera undir stöðugu eftirliti.

Sjúklingar í áhættuhópi

Hjá sjúklingum með sykursýki, offitu, áfengisvandamál eða trufluð fituefnaskipti sem eru meðhöndlaðir með ísótretínóin, gæti þurft tíðari mælingar á blóðfitu og/eða blóðsykri.

Hækkun á blóðsykri fastandi sjúklinga hefur verið tilkynnt og ný tilfelli sykursýki hafa verið greind meðan á ísótretínóin meðferð hefur staðið.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Forðast skal samhliða meðferð með A-vítamíni vegna hættu á A-vítamíneitrun.

Tilkynnt hefur verið um góðkynja háþrýsting innan höfuðkúpu (benign intracranial hypertension (pseudotumor cerebri)) eftir samhliða meðferð með tetracyklínlyfjum. Því ætti að forðast samtímis notkun tetracyklínlyfja (sjá kafla 4.3).

Forðast ætti samtímis notkun ísótretínóins og hynisleysandi húðkrema gegn þrymlabólum eða krema sem valda skinnflögnun og eru notuð við þrymlabólum vegna aukinnar hættu á staðbundinni ertingu.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Pungun er ALGER frábending meðferðar með ísótretínóin (sjá kafla 4.3). Ef þungun á sér stað, þrátt fyrir þessar viðvaranir, meðan á meðferð stendur eða næsta mánuð eftir að meðferð lýkur eru miklar líkur á mjög miklum og alvarlegum fósturskemmdum.

Fósturskemmdir sem tengdar eru ísótretínóin eru meðal annars veruleg vansköpun miðtaugakerfis (vatnshöfuð, vansköpun á hnykli, heilasmæð), andlitsvanskapanir, holgómur, vansköpun á ytra eyra (vöntun á ytra eyra, lítil eða engin eyrnagöng í ytra eyra), afbrigðilega lítil augu, hjarta- og æðagalli, (conotruncal vansköpun, s.s. Fallots-ferna, umhverfing aðalæða, skiptargallar), missmíð á hóstarkirtli, missmíð á kalkkirtlum. Aukin hættu er á sjálfkrafa fósturláti.

Ef þungun á sér stað hjá konum á ísótretínóin meðferð þarf að hætta meðferðinni og vísa ætti sjúklingnum til sérfræðings eða læknis með reynslu á sviði vansköpunarfræði til mats og ráðlegginga.

Brjóstgjöf:

Ísótretínóin er mjög fitusækið og því er mjög líklegt að það berist í brjóstamjólk. Konur með barn á brjósti mega ekki taka ísótretínóin þar sem miklar líkur eru á aukaverkunum hjá móður og barni.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Greint hefur verið frá nokkrum fjölda tilfella af minnkaðri nætursjón meðan á ísótretínóínmeðferð stendur og í sjaldgæfum tilfellum eftir að meðferð líkur (sjá kafla 4.4 og kafla 4.8). Vegna þess hversu snögglega minnkuð nætursjón getur komið fram ætti að benda sjúklingum á þessa aukaverkun og að brýna fyrir þeim að gæta varúðar við akstur og stjórnun véla.

4.8 Aukaverkanir

Eftirfarandi einkenni eru þær aukaverkanir af völdum ísótretínóíns sem oftast er tilkynnt um: Þurrar slímhúðir, t.d. á vörum, varabólga, slímhúðum nefs, blóðnasir, og augum, tárubólga, húðþurrkur. Sumar aukaverkanir af völdum ísótretínóíns eru skammtaháðar. Aukaverkanirnar eru flestar afturkræfar eftir að skömmtum hefur verið breytt eða meðferð hætt, þó hverfa sumar ekki eftir að meðferð er hætt.

<i>Sýkingar:</i> Koma örsjaldan fyrir ($\leq 1/10.000$)	Bakteríusýkingar af völdum gram jákvæðra baktería (slímhúðar- og húðsýkingar).
<i>Blóð og eitlar:</i> Mjög algengar ($\geq 1/10$) Algengar ($\geq 1/100, < 1/10$) Koma örsjaldan fyrir ($\leq 1/10.000$)	Blóðleysi, hækkað sökk, blóðflagnafæð, blóðflagnafjölgun. Daufkyrningafæð. Eitlastækkun.
<i>Ónæmiskerfi:</i> Mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000, < 1/1.000$)	Ofnæmisviðbrögð í húð, bráðaofnæmi, ofurnæmi.
<i>Efnaskipti og næring:</i> Koma örsjaldan fyrir ($\leq 1/10.000$)	Sykursýki, þvagsýrudreyri.
<i>Geðræn vandamál:</i> Mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000, < 1/1.000$) Koma örsjaldan fyrir ($\leq 1/10.000$)	Þunglyndi, versnun þunglyndis, árásargirni, kvíði, geðsveiflur. Afbriðileg hegðun, geðrof, sjálfsvígshugsanir, sjálfsvígstilraunir, sjálfsvíg.
<i>Taugakerfi:</i> Algengar ($\geq 1/100, < 1/10$) Koma örsjaldan fyrir ($\leq 1/10.000$)	Höfuðverkur. Góðkynja háþrýstingur innan höfuðkúpu, krampar, svefnhöfgi.
<i>Augu:</i> Mjög algengar ($\geq 1/10$) Koma örsjaldan fyrir ($\leq 1/10.000$)	Hvarmaþroti, tárubólga, augnþurrkur, erting í augum. Óskýr sjón, starblinda, litblinda (truflun á litskyni), óþol gegn linsum, ógegnsæi glæru, minnkuð nætursjón, hornhinnubólga, doppubjúgur (merki um góðkynja háþrýsting innan höfuðkúpu), ljósfælni, sjóntruflanir.
<i>Eyru og völungarhús:</i> Koma örsjaldan fyrir ($\leq 1/10.000$)	Heyrnarskerðing.
<i>Æðar:</i> Koma örsjaldan fyrir ($\leq 1/10.000$)	Æðabólga (t.d. Wegener's granulomatosis, ofnæmisæðabólga).
<i>Öndunarferi, brjósthol og miðmæti:</i> Algengar ($\geq 1/100, < 1/10$) Koma örsjaldan fyrir ($\leq 1/10.000$)	Blóðnasir, þurrkur í nefslímhúð, nefkoksbólga. Berkjukrampar (sérstaklega hjá sjúklingum með astma), hæsi.

<i>Meltingarfæri:</i> Koma örsjaldan fyrir ($\leq 1/10.000$)	Ristilbólga, dausgarnarbólga, þurrkur í hálsi, blæðingar í maga eða görnum, blæðandi niðurgangur, bólgusjúkdómur í þörmum, ógleði, brisbólga (sjá kafla 4.4).
<i>Lifur og gall:</i> Mjög algengar ($\geq 1/10$) Koma örsjaldan fyrir ($\leq 1/10.000$)	Hækkun á transamínasagildum (sjá kafla 4.4). Lifrabólga.
<i>Húð og undirhúð:</i> Mjög algengar ($\geq 1/10$) Mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$) Koma örsjaldan fyrir ($\leq 1/10.000$) Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum)	Varabólga, húðbólga, húðþurrkur, staðbundin húðflögnun, kláði, hörundsroði með kláða, viðkvæm húð (hætta á núningsáverkum). Hárlos. Svæsnar þrymlabólur, versnun þrymlabóla (acne aggravated, acne flare), hörundsroði (í andliti), útbrot, hárvillar, óeðlilega mikill hárvöxtur og á óvenjulegum stöðum (hirsutism), visnun nagla, naglagerðisbólga, (paronychia), ljósnæmisviðbrögð, graftarbólguhnúðar (pyogenic granuloma), of- eða vanlitun húðar, aukin svítamyndun. Regnbogaroðasótt, Stevens-Johnson heilkenni, eitrunardrep í húðþekju
<i>Stoðkerfi, stoðvefur og bein:</i> Mjög algengar ($\geq 1/10$) Koma örsjaldan fyrir ($\leq 1/10.000$)	Liðverkir, vöðvaþrautir, bakverkir (sérstaklega hjá unglingum). Liðbólga, kölkun vefja (kölkun sína og liðbanda), ótímabær lokun vaxtarlína, úthnýfill, (beinagildnun), minnkaður þéttleiki beina, sinabólga.
<i>Nýru og þvaggfæri:</i> Koma örsjaldan fyrir ($\leq 1/10.000$)	Nýrahnoðrabólga.
<i>Almennar aukaverkanir og ástand tengt íkomuleið:</i> Koma örsjaldan fyrir ($\leq 1/10.000$)	Holdgunarvefur (aukin myndun), lasleiki.
<i>Rannsóknaniðurstöður:</i> Mjög algengar ($\geq 1/10$) Algengar ($\geq 1/100$, $< 1/10$) Koma örsjaldan fyrir ($\leq 1/10.000$)	Hækkun þríglýseríðgilda í blóði, lækkun HDL-kólesteróls. Aukið kólesteról í blóði, hækkaður blóðsykur, blóðmiga, próteinmiga. Aukinn kreatínínasi í blóði.

Tíðni aukaverkananna var reiknuð út frá samsafni gagna úr klínískum rannsóknum sem samanstóðu af 824 sjúklingum og út frá upplýsingum sem fengnar hafa verið eftir að ísótretínóin kom á markað.

4.9 Ofskömmun

Ísótretínóin er afleiða A-vítamíns. Þó að bráðaeitrun af völdum ísótretínóins sé mjög sjaldgæf, getur A- vítamíneitrun komið fram við ofskömmun. Einkenni bráðrar A-vítamíneitrunar eru m.a. slæmur höfuðverkur, ógleði, uppköst, svefnhöfgi, skapstyggi og kláði. Einkenni ofskömmunar með ísótretínóinu væru svipuð. Áhrifin ættu að hjaðna þegar notkun lyfsins er hætt eða skammtur þess minnkaður, án frekari meðferðar.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: lyf til inntöku við bólum.

Verkunarháttur

Ísótretínóin er samtengt formbrigði (stereoisomer) af all-*trans* retínóíðsýru (tretínóin). Verkunarháttur ísótretínóins er ekki að fullu þekktur. Sýnt hefur verið fram á að skammtaháð hömlun verður á virkni fitukirtla og sannað með vefjafræðilegum rannsóknum að stærð fitukirtla minnkar. Einnig hefur verið sýnt fram á bólgueyðandi áhrif ísótretínóins á húð.

Virgni

Aukin hrynismyndun í þekjuvef fitukirtils leiðir til dreifingar hornlagsfrumna í op kirtilsins og stíflunar með keratíni og umframhúðfitu. Þessu fylgir myndun gelgjunabba og að lokum bólgusára. Ísótretínóin hemur fjölgun fitufrumna og verkar á þrymlabólur með því að koma sérhæfingu í frumumyndun aftur af stað. Fita er aðalhverfnið í vexti *Propionibacterium acnes* í þekjuvef, þannig að minni fitumyndun hemur bakteríufjölgun í opi kirtilsins.

5.2 Lyfjahvörf

Frásog

Frásog ísótretínóins frá meltingarvegi er breytilegt að magni og línulegt við skammtastærð á meðferðartíma. Algert aðgengi ísótretínóins hefur ekki verið ákvarðað, þar sem ekki er hægt að gefa mönnum lyfið í æð, en framreikningur úr rannsóknum á hundum bendir til þess að almennt aðgengi sé frekar lítið og breytilegt. Aðgengið er tvöfalt meira þegar ísótretínóin er tekið með mat en á fastandi maga.

Dreifing

Ísótretínóin er í miklum mæli bundið plasmapróteinum, einkum albúmíni (99,9%). Dreifingarrúmmál er ekki þekkt hjá mönnum þar sem ísótretínóin er ekki gefið mönnum í æð. Lítið er vitað um dreifingu ísótretínóins til vefja hjá mönnum. Þéttni ísótretínóins í húð er einungis helmingur þess sem er í sermi. Plasmaþéttni ísótretínóins er um 1,7 sinnum hærri en blóðþéttin vegna þess hve ísótretínóin kemst illa inn í blóðfrumur.

Umbrot

Eftir inntöku ísótretínóins um munn hafa verið greind þrjú umbrotsefni í blóði: 4-oxo-ísótretínóin, tretínóin (al-*trans* retínóínsýra) og 4-oxo-tretínóin. Þessi umbrotsefni hafa sýnt líffræðilega virkni í ýmsum *in vitro* rannsóknum. Í klínískum rannsóknum hefur verið sýnt fram á að 4-oxo-ísótretínóin virðist vera mikilvægt fyrir virkni ísótretínóins (minnkuð fitulosun án áhrifa á þéttni ísótretínóins og tretínóins í plasma). Önnur minni umbrotsefni eru meðal annars glúkúroníð efnasambönd. Aðalumbrotsefnið er 4-oxo-ísótretínóin og plasmaþéttin þess við jafnvægi er 2,5 sinnum hærri en þéttni ísótretínóins.

Þar sem ísótretínóin og tretínóin (all-*trans* retínóínsýra) umbrotna hvort í annað, eru umbrot tretínóins samtvinnuð umbrotum ísótretínóins. Reiknað hefur verið út að 20-30% af ísótretínóinskammti umbroti við ísómeringu.

Lifrar-þarma hringrás getur átt stóran þátt í lyfjahvörfum ísótretínóins hjá mönnum.

In vitro efnaskiptarannsóknir hafa sýnt fram á að mörg CYP ensím taka þátt í breytingu ísótretínóin yfir í 4-oxo-ísótretínóin og tretínóin. Ekkert eitt ísóform virðist hafa ríkjandi áhrif. Ísótretínóin og umbrotsefni þess hafa ekki veruleg áhrif á virkni CYP.

Brotthvarf

Eftir að geislamerkt ísótretínóin var gefið til inntöku fundust nokkurn veginn jafnstórir hlutar af skammti í þvagi og saur. Eftir að ísótretínóin hefur verið gefið sjúklingum með þrymlabólur til inntöku, er lokahelmingunartími brotthvarfs á óbreyttu lyfi að meðaltali 19 klukkustundir. Lokahelmingunartími 4-oxó-ísótretínóins er lengri, að meðaltali 29 klukkustundir.

Ísótretínóin er lífeðlisfræðilegt retínóíð og eðlileg þéttni innræns retínóíðs næst um það bil 2 vikum eftir að meðferð með ísótretínóini er hætt.

Lyfjahvörf hjá sérstökum sjúklingahópum

Þar sem notkun ísótretínóins er frábending hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi er lítið til af upplýsingum um lyfjahvörf ísótretínóins í þessum sjúklingahópi. Nýrnabilun dregur ekki verulega úr plasmaúthreinsun ísótretínóins eða 4-oxo-ísótretínóins.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Bráð eiturvirkni

Bráð eiturvirkni ísótretínóins var mæld í mismunandi dýrategundum. LD50 er u.þ.b. 2.000 mg/kg í kaninum, u.þ.b. 3.000 mg/kg í músunum og yfir 4.000 mg/kg í rottum.

Langvinn eiturvirkni

Í langtímarannsókn á rottum, sem stóð í yfir 2 ár, (ísótretínóin skammtur 2, 8 og 32 mg/kg á dag) kom fram missir hárs að hluta til og hækkun á þríglyseríðgildum í plasma í hópunum sem fengu hærri skammtana. Aukaverkanir ísótretínóins í nagdýrunum svipar mjög til aukaverkana vegna A-vítamíns, en hefur ekki í för með sér þá miklu kölkun vefja og líffæra sem sést við ofskömmun A-vítamíns í rottum.

Allar aukaverkanir A-vítamíneitrunar gengu sjálfkrafa til baka eftir að notkun ísótretínóins var hætt. Jafnvel þau dýr í rannsókninni með lélegt, almennt ástand fyrir rannsóknina höfðu jafnað sig að mestu leyti eftir 1-2 vikur.

Vansköpunarmyndandi áhrif

Sýnt hefur verið fram á vansköpunarmyndandi áhrif og eituráhrif ísótretínóins í dýraránnsóknunum. Þetta kemur heim og saman við áhrif annarra A-vítamín afleiða.

Vegna hugsanlegra vansköpunarmyndandi áhrifa ísótretínóins er notkun ísótretínóins takmörkuð hjá konum á barnseignaraldri (sjá kafla 4.3, kafla 4.4 og kafla 4.6).

Frjósemi

Ísótretínóin hefur ekki áhrif á fjölda, hreyfanleika né form sæðis og kemur ekki í veg fyrir myndun og þroska fósturvísis þegar karlmaðurinn hefur tekið inn ísótretínóin í þeim skömmtum sem mælt er með.

Stökkbreytandi áhrif

Ekki hefur verið sýnt fram á stökkbreytandi eða krabbameinsvaldandi áhrif ísótretínóins í *in vitro* eða *in vivo* dýraránnsóknunum

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Hreinsuð sojabaunaolía
DL-alfa-tókóferól
tvínatríumedetat
bútýlerað hýdroxýanisól
hert jurtaolía
sojabaunaolía (að hluta til hert)
gult vax

Hylki:
10 mg hylki:
Gelatín
glýceról 98-101%
sorbítól 70%
hreinsað vatn
Ponceau 4R (E 124)
svart járnnoxíð (E 172)
títantvíoxíð (E 171)

20 mg hylki:
Gelatín
glýceról 98-101%
sorbítól 70%
hreinsað vatn
Ponceau 4R (E 124)
indigótín (E 132)
títantvíoxíð (E 171)

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

3 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í upprunalegum umbúðum.

6.5 Gerð íláts og innihald

PVC/PVDC/ál-þynnur.

Pakkningastærð: 30 stk.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Engin sérstök fyrirmæli.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Actavis hf
Reykjavíkurvegur 76-78
IS-220 Hafnarfjörður
Ísland.

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

10 mg: IS/1/02/035/01
20 mg: IS/1/02/035/02

**9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR
MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis 24. október 2002.
Dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis 15. júlí 2008.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

14. janúar 2011.