

## SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

### 1. HEITI LYFS

Decutan 10 mg mjúk hylki.  
Decutan 20 mg mjúk hylki.

### 2. INNIHALDSLÝSING

Hvert mjúkt hylki inniheldur 10 mg af ísótretínóíni.

#### Hjálparefni með þekkta verkun

Hvert hylki inniheldur 132,8 mg af sojaolíu, 7,7 mg af sojaolíu, hertri að hluta til, 5,31 mg af sorbitóli og 0,0026 mg af Ponceau Red (E 124).  
Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

Hvert mjúkt hylki inniheldur 20 mg af ísótretínóíni.

#### Hjálparefni með þekkta verkun

Hvert hylki inniheldur 265,6 mg af sojaolíu, 15,4 mg af sojaolíu, hertri að hluta til, 16,99 mg af sorbitóli og 0,336 mg af Ponceau Red (E 124).  
Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

### 3. LYFJAFORM

Mjúkt hylki.

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 hættu er á varanlegum örur) sem ekki svara hefðbundinni meðferð með sýklalyfjum og útvortis meðferð.

#### 4.2 Skammtar og lyfjagjöf

##### Skammtar

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.

##### 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 dagsskömmtum og uppsöfnuðum meðferðarskömmtum. Vegna þess að 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.

#### Skert nýrnastarfsemi

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

Síðan á 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

Ísótretínóín á ekki að nota til meðferðar við þrymlabólum fyrir kynþroska og er ekki ætlað börnum undir 12 ára aldri vegna þess að ekki hefur verið sýnt fram á verkun og öryggi.

#### 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 á að viðhalda hæsta skammti lyfsins sem sjúklingurinn þolir.

#### Lyfjagjöf

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

### **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 virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

Decutan inniheldur sojaolíu og sojaolíu sem er að hluta til hert.

Því er ofnæmi fyrir jarðhnetum eða soja frábending fyrir notkun Decutan.

Aðrar frábendingar:

- Skert lifrarástarfsemi
- Mikið hækkaðar blóðfitur
- A-vítamíneitrun (hypervitaminosis A).
- Samhliðanotkun tetracyklínlyfja (sjá kafla 4.5).

### **4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun**

#### **Vansköpunarvaldandi áhrif**

Decutan hefur öflug vansköpunarvaldandi áhrif hjá mönnum og notkun þess tengist hárrí tífni alvarlegra og lífshættulegra fæðingargalla.

#### **Decutan er alger frábending hjá:**

- Barnshafandi konum
- Konum á barneignaraldri nema öllum skilyrðum forvarnaráætlunar til að koma í veg fyrir þungun sé fullnægt.

#### **Forvarnaráætlun til að koma í veg fyrir þungun**

## Lyfið er VANSKÖPUNARVALDANDI.

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

- Sjúklingur er með alvarlegar þrymlabólur (s.s. hnúðóttar þrymlabólur eða hnútörtur eða þrymlabólur sem geta valdið örum) sem svara ekki venjulegri meðferð með sýklalyfjum eða útvortis meðferð (sjá kafla 4.1, „Ábendingar“).
- Meta þarf möguleika á þungun hjá öllum kvenkyns sjúklingum.
- Sjúklingur skilur hættuna á vansköpun hjá fóstri.
- Sjúklingur skilur þörfina á ströngu mánaðarlegu eftirliti.
- Sjúklingur skilur og viðurkennir þörfina á virkri getnaðarvörn samfelld í mánuð áður en meðferðin er hafin, allan þann tíma sem meðferðin stendur og í einn mánuð eftir að meðferðinni lýkur. Nota á að minnsta kosti eina mjög örugga getnaðarvörn (þ.e.a.s. getnaðarvörn sem engin hættu er á að sjúklingur gleymi að nota, e. user-independent form) eða tvær tegundir annars konar getnaðarvarna sem auka öryggi hvorrar annarrar..
- Þegar getnaðarvörn er valin verður að meta aðstæður sjúklings í hverju tilviki fyrir sig. Sjúklingur þarf að vera með í umræðu um getnaðarvarnir til að tryggja fullan skilning og tryggja að farið sé eftir þeirri aðferð sem ákveðin er.
- Jafnvel þó sjúklingur hafi tíðateppu þarf að fylgja öllum leiðbeiningum um virka getnaðarvörn.
- Sjúklingur er upplýstur og skilur hugsanlegar afleiðingar þungunar og nauðsyn þess að fá ráðleggingar sem fyrst ef einhver hættu er á að þungun geti átt sér stað eða hafi átt sér stað.
- Sjúklingur skilur og viðurkennir þörfina á að framkvæma regluleg þungunarpróf fyrir meðferð, helst mánaðarlega meðan á meðferð stendur og einum mánuði eftir að meðferð lýkur.
- Sjúklingur hefur staðfest að hann skilji hættuna og þær nauðsynlegu varúðarráðstafanir sem fylgja notkun ísótretínóins.

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 hættu 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 skilji að nota verði eina mjög örugga getnaðarvörn með samfelldum og réttum hætti (þ.e.a.s. getnaðarvörn sem engin hættu er á að sjúklingur gleymi að nota, e. user-independent form) eða tvær tegundir annars konar getnaðarvarna sem auka öryggi hvorrar annarrar. 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.

Ef þungun á sér stað hjá konu sem fær meðferð með ísótretínóíni verður að stöðva meðferð og vísa sjúklingnum til læknis með sérþekkingu eða reynslu af vansköpunarfræðum til að fá leiðbeiningar og mat.

Ef þungun á sér stað eftir að meðferð lýkur er til staðar hættu á alvarlegum vansköpunum hjá fóstroinu. Þessi hættu er til staðar þar til lyfið hefur skilist út að fullu, en það tekur einn mánuð eftir að meðferð lýkur.

### **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. Ef læknirinn sem ávísar lyfinu getur ekki veitt slíkar upplýsingar skal vísa sjúklings til viðeigandi sérfræðings.

Lágmarkskröfur eru að konur á barneignaraldri noti að minnsta kosti eina tegund mjög öruggrar getnaðarvarnar (þ.e.a.s. getnaðarvörn sem engin hætta er á að sjúklingur gleymi að nota, e. user-independent form), eða tvær tegundir getnaðarvarna sem auka öryggi hvorrar annarrar. Nota skal getnaðarvarnir í að minnsta kosti einn mánuð áður en meðferð hefst, allan tímann meðan á meðferð stendur og í að minnsta kosti 1 mánuð eftir að meðferð með ísótretínóíni lýkur. Þetta á líka við um sjúklinga sem hafa tíðateppu.

Þegar getnaðarvörn er valin verður að meta aðstæður sjúklings í hverju tilviki fyrir sig. Sjúklingur þarf að vera með í umræðu um getnaðarvarnir til að tryggja fullan skilning og tryggja að farið sé eftir þeirri aðferð sem ákveðin er.

### **Pungunarpróf**

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

### Áður en meðferð hefst

Að minnsta kosti einum mánuði eftir að sjúklingur hefur byrjað að nota getnaðarvörn og skömmu fyrir fyrsta lyfjaskammtinn (helst nokkrum dögum áður) ætti að framkvæma þungunarpróf með umsjón heilbrigðisstarfsfólks. Þetta próf á að sýna að sjúklingur sé ekki þungaður þegar meðferð með ísótretínóíni hefst.

### Eftirfylgni

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

### Lok meðferðar

Einum mánuði eftir lok meðferðar eiga konur að undirgangast síðasta þungunarprófið..

### **Ávísun og afhending lyfsins**

Hámarksskammtur sem ávísa má af Decutan handa konum á barneignaraldri er 30 dagar. Það er til að tryggja reglulega eftirfylgni, þar á meðal þungunarpróf og eftirlit. Helst á að framkvæma þungunarpróf, ávísa Decutan og byrja notkun þess sama daginn.

Með þessari mánaðarlegu eftirfylgni má tryggja að regluleg þungunarpróf séu framkvæmd og eftirlit fari fram, og að sjúklingurinn sé ekki barnshafandi þegar næsta meðferðarlota með lyfinu hefst.

### **Karlmenn**

Gögn sem liggja fyrir um útsetningu móður vegna sæðis sjúklings sem fær Decutan, benda til að ekki sé um það magn að ræða sem tengist vansköpunarvaldandi áhrifum Decutan. Minna skal karlmenn á að deila ekki lyfinu með öðrum og þá sérstaklega ekki með konum.

### **Aðrar varúðarráðstafanir**

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

Sjúklingar eiga 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.

### **Fræðslufni**

Til þess að aðstoða lækna, lyfjafræðinga og sjúklinga að forðast það að fóstur komist í snertingu við lyfið mun markaðsleyfishafi lyfsins útvega fræðslufni til þess að leggja aukna áherslu á viðvörn 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, geðrofseinkennum og í sjaldgæfum tilvikum sjálfsvígstílaunum og sjálfsvígum hjá sjúklingum sem taka lyfið (sjá kafla 4.8). Því skal gæta sérstakrar varúðar hjá sjúklingum með sögu um þunglyndi. Fylgjast á 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.

Gagnlegt getur verið að fjölskylda og vinir séu upplýst til að unnt sé að bera kennsl á versnandi geðheilsu.

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

Forðast á 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 á samhliðanotkun ísótretínóíns og hyrnisleysandi húðkrema gegn þrymlabólum eða krema sem valda skinnflögnun og eru notuð við þrymlabólum vegna aukinnar hættu á staðbundinni ertingu (sjá kafla 4.5).

Ráðleggja á sjúklingum að nota rakakrem eða smyrslu og varasalva frá upphafi meðferðar því 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.

Vegna þess að erfitt getur verið að greina þessi viðbrögð frá öðrum húðviðbrögðum sem geta komið fram (sjá kafla 4.8) á að láta sjúklinga vita um og fylgjast vel með teiknum og einkennum um alvarleg viðbrögð í húð. Ef grunur er um alvarleg húðviðbrögð á að hætta ísótretínóínmeðferð.

### 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.

### Augnraskanir

Augnþurrkur, ógegnsæi glæru, minnkuð nætursjón og glærubólga hverfa vanalega eftir að meðferð lýkur. Tilkynnt hefur verið um augnþurrk sem hverfur ekki eftir að meðferð er hætt. Hægt er að meðhöndla augnþurrk með augnsmyrslu eða gervítárum. Óþol fyrir augnlinsum getur komið fram og því getur reynst nauðsynlegt að sjúklingur noti gleraugu 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 á að vísa til augnlæknis. Nauðsynlegt getur verið að hætta meðferð með ísótretínóíni.

### Stoðkerfi og bandvefur

Tilkynnt hefur verið um vöðvaprautir, liðverki og hækkað gildi kreatínfosfókínasa í sermi hjá sjúklingum á ísótretínóin meðferð, sérstaklega hjá þeim sem stunda mikla líkamlega þjálfun (sjá kafla 4.8). Í sumum tilfellum getur þetta leitt til lífshættulegrar rákvöðvalýsu.

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.

Tilkynnt hefur verið um spjald- og mjaðmarbeinsliðbólgu hjá sjúklingum sem voru útsettir fyrir ísótretínóini. Nauðsynlegt getur verið að gera frekari rannsóknir, þ.m.t. með myndgreiningu svo sem segulómun, til að greina spjald- og mjaðmarbeinsliðbólgu frá öðrum orsökum bakverkjara hjá sjúklingum með teikn um mjaðmarbeinsliðbólgu. Í tilvikum sem tilkynnt var um eftir markaðssetningu lyfsins gekk spjald- og mjaðmarbeinsliðbólga til baka eftir að notkun Decutan var hætt og viðeigandi meðferð veitt.

### Góðkynja háþrýstingur innan höfuðkúpu

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

### Lifur og gall

Athuga á lifrarendím 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, á að hugleiða að minnka skammt eða að hætta meðferð með lyfinu.

### Skert nýrnastarfsemi

Skert nýrnastarfsemi og nýrnabilun hafa ekki áhrif á lyfjahvörf ísótretínóins. Þar af leiðandi geta sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi notað ísótretínóin. 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).

### Lípið efnaskipti

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

Ísótretínóin hefur verið tengt hækkun á þriglýseríðgildum í plasma. Ísótretínóin 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) eiga strax að hætta meðferð með ísótretínóin.

### Sjúklingar í áhættuhópi

Hjá sjúklingum með sykursýki, offitu, áfengisvandamál eða trufluð fituefnaskipti sem eru meðhöndlaðir með ísótretínóini, 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.

### Hjálparefni

#### *Sojaolía*

Decutan hylkin innihalda sojaolíu og skulu ekki notuð ef um er að ræða ofnæmi fyrir jarðhnetum eða soja (sjá kafla 4.3).

#### *Ponceau Red*

Litarefnið Ponceau Red (E 124) getur valdið ofnæmisviðbrögðum.

#### *Natríum*

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverju mjúku hylki, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

#### *Sorbitól*

Gera þarf ráð fyrir samanlögðum áhrifum lyfja sem gefin eru samhliða og innihalda sorbitól (eða frúktósa) og neyslu fæðu sem inniheldur sorbitól (eða frúktósa).

Sorbitól í lyfjum til inntöku getur haft áhrif á aðgengi annarra lyfja til inntöku sem tekin eru inn samhliða.

## **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 á að forðast samhliða-notkun tetracyklínlyfja (sjá kafla 4.3).

Forðast á samhliðanotkun ísótretínóins og hyrnisleysandi 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**

### Meðganga

**Þungun er alger frábending meðferðar með ísótretínóini (sjá kafla 4.3). Konur á barneignaraldri verða að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð stendur og í allt að einn mánuð eftir að meðferð lýkur. 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 ísótretínóini 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 hætta er á sjálfkrafa fósturláti.

Ef þungun á sér stað hjá konum á ísótretínóin meðferð þarf að hætta meðferðinni og vísa á 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 vegna möguleika á aukaverkunum hjá barni sem útsett er í gegnum brjóstamjólk (sjá kafla 4.3).

### Frjósemi

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

#### 4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Ísótretínóin getur mögulega haft áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

Greint hefur verið frá nokkrum fjölda tilfella af minnkaðri nætursjón meðan á ísótretínóinmeðferð 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 á að benda sjúklingum á þessa aukaverkun og að brýna fyrir þeim að gæta varúðar við akstur og stjórnun véla.

Örsjaldan hefur verið greint frá syfju, sundli og sjóntruflunum. Vara skal sjúklinga við því að ef þessi einkenni koma fram skuli þeir ekki aka, stjórna vélum eða framkvæma nein verk því þessi einkenni gætu stefnt þeim sjálfum eða öðrum í hættu.

#### 4.8 Aukaverkanir

##### Samantekt á öryggisupplýsingum

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

##### Tafla yfir aukaverkanir

Tíðni aukaverkana sem er reiknuð út frá safni upplýsinga úr klínískum rannsóknum sem 824 sjúklingar tóku þátt í og upplýsingum eftir að lyfið kom á markað, er sýnd í töflunni hér á eftir. Aukaverkanirnar eru taldar upp samkvæmt MedDRA flokkun eftir líffærum og tíðniflokkum. Tíðniflokkar eru skilgreindir sem: Mjög algengar ( $\geq 1/10$ ); algengar ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ); sjaldgæfar ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ); mjög sjaldgæfar ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ); koma örsjaldan fyrir ( $\leq 1/10.000$ ); tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum). Innan hvers tíðniflokks og líffæraflokks eru aukaverkanir taldar upp eftir minnkandi alvarleika.

Tafla 1: Listi yfir aukaverkanir hjá sjúklingum sem meðhöndlaðir eru með ísótretínóini

Flokkun eftir líffærum	Mjög algengar	Algengar	Mjög sjaldgæfar	Koma örsjaldan fyrir	Tíðni ekki þekkt
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra				Bakteríusýkingar af völdum gram jákvæðra baktería (slímhúðar- og húðsýkingar)	
Blóð og eitlar	Blóðflagnafæð, blóðleysi, blóðflagna-fjölgun, hækkað sökk	Daufkyrninga-fæð		Eitlakvilli	
Ónæmiskerfi			Bráðaofnæmi, ofnæmi, ofnæmis-viðbrögð í húð		
Efnaskipti og næring				Sykursýki, þvagsýrudreyri	
Geðræn vandamál			Þunglyndi, versnun þunglyndis, árásgirni, kvíði, geðsveiflur	Sjálfsvíg, sjálfsvígs-tilraunir, sjálfsvígs-hugsanir, geðrof, afbrigðileg hegðun	



<b>Taugakerfi</b>		Höfuðverkur		Góðkynja háþrýstingur-innan höfuðkúpu, krampar, svefnhöfgi, sundl	
<b>Augu</b>	Hvarmaþroti, tárubólga, augnþurrkur, erting í augum			Doppubjúgur (merki um góðkynja háþrýsting innan höfuðkúpu), drer, litblinda (truflun á litskyni), óþol gegn augnlinsum, ógegnisæi glæru, minnkuð nætursjón, hornhimnubólga, ljósfælni, sjóntruflanir, þokusýn	
<b>Eyru og völundarhús</b>				Heyrnarskerðing	
<b>Æðar</b>				Æðabólga (t.d. Wegeners-hnúðabólgur, ofnæmis-æðabólga)	
<b>Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti</b>		Nefkoxsbólga, blóðnasir, þurrkur í nefslímhúð		Berkjukrampar (sérstaklega hjá sjúklingum með astma), hæsi	
<b>Meltingarfæri</b>				Bólgujúkdómur í þörmum, ristilbólga, dausgarnarbólga, brisbólga, blæðingar í maga eða görnum, blæðandi niðurgangur, ógleði, þurrkur í hálsi (sjá kafla 4.4)	
<b>Lifur og gall</b>	Hækkun á transamínasagildum (sjá kafla 4.4)			Lifrabólga	
<b>Húð og undirhúð</b>	Kláði, hörundsroði með útbrotum, húðbólga, varabólga, húðþurrkur, staðbundin húðflögnun, viðkvæm húð (hætta á núnings-		Hárlos	Svæsnaþrymlabólur, versnun þrymlabóla (acne flare), hörundsroði (í andliti), útbrot, hárvillar, óeðlilega mikill hárvöxtur og á óvenjulegum	Regnbogaroði, Stevens-Johnson heilkenni, eitrunardreplos húðþekju

	áverkum)			stöðum (hirsutism), visnun nagla, naglgerðisbólga (paronychia), ljósnæmisviðbrögð, graftarbólguhnúðar (pyogenic granuloma), oflitun húðar, aukin svitamyndun	
<b>Stoðkerfi og bandvefur</b>	Liðverkir, vöðvaverkir, bakverkir (sérstaklega hjá börnum og unglíngum)			Liðbólga, kölkun vefja (kölkun sína og liðbanda), ótímabær lokun vaxtarlína, úthnýfill, (beinagildnun), minnkaður þéttleiki beina, sinabólga	Rákvöðvalýsa, spjald- og mjaðmarbeinsliðbólga
<b>Nýru og þvagsfæri</b>				Nýrahnoðrabólga	Pvagrásarbólga
<b>Æxlunarfæri og brjóst</b>					Kynlífsvandi, þ.m.t. rístruflanir og minnkuð kynhvöt, brjóstastækkun hjá karlmönnum, þurrkur í sköpum og leggöngum
<b>Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað</b>				Holdgunarvefur (aukin myndun), lasleiki	
<b>Rannsóknarniðurstöður</b>	Hækkun þríglýseríðgilda í blóði, lækkun HDL-kólesteróls	Aukið kólesteról í blóði, hækkaður blóðsykur, blóðmiga, próteinmiga		Aukinn kreatínínasi í blóði	

#### Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu til Lyfjastofnunar, [www.lyfjastofnun.is](http://www.lyfjastofnun.is).

#### **4.9 Ofskömmun**

Ísótretínóín er afleiða A-vítamíns. Þó að bráðaeitrun af völdum ísótretínóíns sé mjög sjaldgæf, getur A- vítamíneitrun komið fram við ofskömmun. Birtingarmyndir bráðrar A-vítamíneitrunar eru m.a. slæmur höfuðverkur, ógleði, uppköst, svefnhöfgi, skapstyggi og kláði. Teikn og einkenni

ofskömmtunar með ísótretínóíni væru sennilega 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: Retínóíðar til meðferðar á gelgjubólum, ATC flokkur: D10BA01

#### 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.

#### Verkun og öryggi

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, því 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. Plasmáþéttni 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 gildi ísótretínóins og tretínóins í plasma). Önnur minni umbrotsefni eru meðal annars glúkúroníð efnasambönd. Aðalumbrotsefnið er 4-oxo-ísótretínóin og plasmáþéttni þess við jafnvægi er 2,5 sinnum hærri en þéttni ísótretínóins.

Vegna þess að 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.

### Skert lifrarstarfsemi

Vegna þess að notkun ísótretínóins er frábending hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi er lítið til af upplýsingum um lyfjahvörf ísótretínóins í þessum sjúklingahópi.

### Skert nýrnastarfsemi

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 kanínum, u.þ.b. 3.000 mg/kg í músum 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 ofskömmtun 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.

### Vansköpunarvaldandi áhrif

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

Vegna hugsanlegra vansköpunarvaldandi áhrifa ísótretínóins hefur gjöf lyfsins hjá konum á barneignaraldri lækningalegar afleiðingar (sjá kafla 4.3, 4.4 og 4.6).

### Stökkbreytandi áhrif

Ekki hefur verið sýnt fram á stökkbreytandi áhrif ísótretínóins í *in vitro* eða *in vivo* dýraránnsóknnum.

## **6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

### **6.1 Hjálparefni**

Sojaolía  
DL-alfa-tókóferól  
tvínatríumedetat  
bútýlerað hýdroxýanisól  
hert jurtaolía  
sojaolía (að hluta til hert)  
gult bývax

#### Hylki:

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

*20 mg hylki:*  
Gelatín  
glýceról 98-101%  
sorbítóllausn 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/álþynnur.

10 mg hylki:  
Pakkningastærð: 30 stk.

20 mg hylki:  
Pakkningastærð: 30 stk, 60 stk.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

### **6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun**

V081 checked 11-Jan-2024, NF

Engin sérstök fyrirmæli.

**7. MARKAÐSLEYFISHAFI**

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Holland

**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.  
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 15. júlí 2008.

**10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS**

22. apríl 2024.