

## SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

### 1. HEITI LYFS

Neotigason 10 mg og 25 mg hörð hylki.

### 2. INNIHALDSLÝSING

Hvert hylki inniheldur acitretín 10 mg eða 25 mg.

#### Hjálparefni með þekkta verkun

Hvert 10 mg hylki inniheldur 16,4 mg glúkósa.

Hvert 25 mg hylki inniheldur 41 mg glúkósa.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

### 3. LYFJAFORM

Hart hylki.

10 mg: ógegnsæ, hvít/brún, hörð hylki. Hylkin eru merkt „10“.

25 mg: ógegnsæ, gul/brún, hörð hylki. Hylkin eru merkt „25“.

### 4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

#### 4.1 Ábendingar

Psóríasis á mjög háu stigi.

Alvarleg tilfelli af Darier sjúkdómi hjá fullorðnum.

#### 4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Aðeins læknað með reynslu af notkun altækra retínóíðlyfja og sem þekkja hættuna á vansköpunum tengdum acitretínmeðferð ættu að ávísa lyfinu (sjá kafla 4.6).

Fullorðnir: Einstaklingsbundnir skammtar, yfirleitt 25–50 mg á sólarhring, tekið í 1–3 skömmtum. Hámarkssólarhringsskammtur er 75 mg.

Hylkin á að taka með máltíðum eða með mjólk.

Venjulega á að hætta meðferð hjá psóríasissjúklingum þegar viðunandi árangur hefur náðst.

Bakslag er meðhöndlað eins og að framan greinir.

Nota má acitretín samtímis öðrum hefðbundnum meðferðarformum eins og t.d. barksterum, ditranóli, PUVA og UVB. Þegar um samsetta meðferð er að ræða á að minnka bæði einstaka skammta og heildarskammta beggja meðferðanna.

#### 4.3 Frábendingar

**Acitretín er sterkur vansköpunarvaldur og því mega þungaðar konur ekki nota lyfið. Sama á við um konur á barneignaraldri nema notaðar séu öruggar getnaðarvarnir í 4 vikur fyrir meðferð, meðan á henni stendur og í 3 ár eftir að meðferð lýkur (sjá kafla 4.6).**

- Ofnæmi fyrir virka efninu, einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1 eða fyrir öðrum retínóíðum.
- Meðganga og brjóstagjöf (sjá kafla 4.6).
- Skert lifrarstarfsemi.

- Skert nýrnastarfsemi.
- Langvarandi óeðlilega há blóðfita.
- Frábending er fyrir samhliða notkun acitretíns og tetracyklína þar sem þau geta bæði valdið auknum innankúpuþrýstingi (sjá kafla 4.5).
- Greint hefur verið frá aukinni hættu á lifrabólgu við samhliða notkun metótrexats og etretínats. Því er einnig frábending fyrir samhliða notkun metótrexats og acitretíns (sjá kafla 4.5).
- Frábending er fyrir samhliða notkun acitretíns og A-vítamíns eða annarra retínóíða vegna hættu á A-vítamín eitrun (sjá kafla 4.5).
- Sjúklingar í meðferð með acitretíni mega ekki gefa blóð meðan á meðferð stendur eða innan 3 ára frá því meðferð er hætt.

#### 4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

##### **Vansköpunaráhrif**

Neotigason er öflugur vansköpunarvaldur hjá mönnum, sem veldur hárrí tífni alvarlegra og lífshættulegra fæðingargalla.

##### **Neotigason má alls ekki nota hjá:**

- Þunguðum konum
- Konum á barneignaraldri, nema ef farið hefur verið að öllum skilyrðum forvarnaráætlunarinnar til að koma í veg fyrir þungun

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

##### Þetta lyf er VANSKÖPUNARVALDUR

Acitretín er frábending hjá konum á barneignaraldri, nema ef farið hefur verið að öllum eftirfarandi skilyrðum forvarnaráætlunarinnar til að koma í veg fyrir þungun:

- Hún er með alvarlegan psoriasis (psoriasis ásamt roða, staðbundinn eða almennan blöðrupsoriasis) eða alvarlegan sjúkdóm í hornhúð (meðfædda hreisturhúð, körtuskæning, Darriers-sjúkdóm, aðra sjúkdóma í hornhúð sem svara illa annarri meðferð) (sjá kafla 4.1 „Ábendingar“).
- Meta þarf möguleikann á þungun hjá öllum kvenkyns sjúklingum.
- Hún skilur hættuna á vansköpun.
- Hún skilur þörfina á nákvæmri mánaðarlegri eftirfylgni.
- Hún skilur og viðurkennir nauðsyn þess að nota örugga getnaðarvörn, án hléa, í 1 mánuð áður en meðferð hefst, allan tímann sem meðferðin stendur yfir og í 3 ár eftir lok meðferðar. Nota skal a.m.k. eina mjög örugga getnaðarvörn (þ.e. sem er óháð meðferðarhaldni notandans) eða tvenns konar samverkandi tegundir getnaðarvarna sem eru háðar meðferðarhaldni notandans.
- Meta þarf einstaklingsbundnar aðstæður í hverju tilfelli fyrir sig þegar getnaðarvarnaraðferð er valin. Konan þarf að taka þátt í umræðunni til að tryggja skilning hennar og meðferðarfylgni við þá aðferð sem valin er.
- Þó svo að konan hafi ekki blæðingar verður hún að fara eftir öllum ráðleggingum varðandi örugga getnaðarvörn.
- Hún hefur verið upplýst um og hún skilur mögulegar afleiðingar þungunar og þörfina á því að leita strax ráða ef hætta er á þungun eða ef hún gæti verið þunguð.
- Hún skilur þörfina á og samþykkir að gangast undir reglubundin þungunarpróf áður en meðferð er hafin, helst mánaðarlega meðan á meðferð stendur og reglulega á 1-3 mánaða fresti í 3 ár eftir að meðferð er hætt.

- Hún hefur staðfest að hún skilur hættuna og þær nauðsynlegu varúðarráðstafanir sem þarf að gera vegna notkunar acitretíns.

Þessi skilyrði eiga einnig við um konur sem ekki eru kynferðislega virkar, nema sá sem ávísar lyfinu meti það svo að það séu yfirgnæfandi líkur á því að engin hætta sé á þungun.

Sá sem ávísar lyfinu verður að tryggja eftirfarandi:

- Sjúklingurinn fylgir skilyrðum forvarnaráætlunarinnar til að koma í veg fyrir þungun eins og fram kemur hér að ofan og staðfestir viðunandi skilning.
- Sjúklingurinn hefur staðfest áður nefnd skilyrði.
- Sjúklingurinn skilur að hún þarf að nota eina mjög örugga getnaðarvörn samfellt og á réttan hátt (þ.e. sem er óháð meðferðarhaldni notandans) eða tvenns konar samverkandi tegundir getnaðarvarna sem eru háðar meðferðarhaldni notandans, í a.m.k. 1 mánuð fyrir upphaf meðferðar og halda áfram að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð stendur og í a.m.k. 3 ár eftir að meðferð er hætt.
- Neikvæðar niðurstöður úr þungunarprófum hafa fengist fyrir upphaf meðferðar, meðan á meðferð stendur og á 1-3 mánaða fresti í 3 ár eftir að meðferð er hætt. Skrá þarf dagsetningar og niðurstöður þungunarprófa.

Ef kona verður þunguð meðan á meðferð með acitretíni stendur, verður að hætta meðferð og vísa henni til læknis sem er sérfræðingur í eða með reynslu af vanskapanafæðum, til mats og ráðgjafar.

Ef þungun verður eftir að meðferð er lokið er enn hætta á verulegri og alvarlegri vansköpun hjá fóstroinu. Hættan er viðvarandi þar til lyfið hefur horfið að fullu, sem er innan 3 ára eftir lok meðferðar.

### **Getnaðarvörn**

Kvenkyns sjúklingar þurfa að fá ítarlegar upplýsingar um hvernig koma eigi í veg fyrir þungun ásamt ráðgjöf um getnaðarvarnir ef þær nota ekki örugga getnaðarvörn. Ef læknirinn sem ávísar lyfinu er ekki í aðstöðu til að veita slíkar upplýsingar skal hann vísa sjúklingnum til viðeigandi heilbrigðisstarfsmanns.

Lágmarkskrafan er sú að kvenkyns sjúklingar á barneignaraldri þurfa að nota a.m.k. eina mjög örugga getnaðarvörn (þ.e. sem er óháð meðferðarhaldni notandans) eða tvenns konar samverkandi tegundir getnaðarvarna sem eru háðar meðferðarhaldni notandans. Nota skal getnaðarvörnina í a.m.k. 1 mánuð fyrir upphaf meðferðar, allan tímann meðan á meðferð stendur og í a.m.k. 3 ár eftir að meðferð með acitretíni er hætt, jafnvel hjá sjúklingum sem ekki hafa tíðablæðingar.

Meta þarf einstaklingsbundnar aðstæður í hverju tilfalli fyrir sig þegar getnaðarvarnaaðferð er valin. Konan þarf að vera með í umræðunni til að tryggja skilning hennar og meðferðarfylgni við þá aðferð sem valin er.

### **Þungunarpróf**

Mælt er með því að þungunarpróf með 25 m. a.e./ml lágmarksnæmi séu framkvæmd undir eftirliti læknis samkvæmt staðbundnum venjum, eins og fram kemur hér á eftir.

#### Áður en meðferð er hafin

Að minnsta kosti einum mánuði eftir að sjúklingurinn hefur byrjað að nota getnaðarvörn og skömmu áður (helst nokkrum dögum) en hún fær fyrsta skammtinn af ávísaða lyfinu, skal konan gangast undir þungunarpróf undir eftirliti læknis. Prófið á að staðfesta að konan sé ekki þunguð þegar hún hefur meðferð með acitretíni.

#### Eftirfylgniheimsóknir

Skipuleggja skal eftirfylgniheimsóknir með reglulegu millibili, helst mánaðarlega. Ákvarða skal þörfina á mánaðarlegum endurteknum þungunarprófum undir eftirliti læknis samkvæmt staðbundnum venjum, einnig skal hafa í huga kynferðislega virkni sjúklingsins, nýlega tíðablæðingasögu (óeðlilegar blæðingar, blæðingar sem fallið hafa niður eða engar blæðingar) og getnaðarvarnaraðferð. Ef þörf er á skal framkvæma þungunarprófin á þeim degi sem læknisheimsóknin þar sem lyfinu er ávísað á sér stað eða innan þriggja daga fyrir heimsókn til læknisins sem ávísar lyfinu.

#### Lok meðferðar

Konur skulu gangast reglulega undir þungunarpróf á 1-3 mánaða fresti í 3 ár eftir að meðferð er hætt.

#### **Takmarkanir á ávísun og afgangi lyfsins**

Æskilegt er að takmarka ávísun Neotigason fyrir konur á barneignaraldri við 30 daga notkun til að tryggja sem best reglulega eftirfylgni, þ.m.t. þungunarpróf og eftirlit. Æskilegt er að þungunarpróf, ávísun lyfs og afgangi Neotigason fari fram á sama degi.

Með þessari mánaðarlegu eftirfylgni er hægt að tryggja regluleg þungunarpróf og eftirlit og að konan sé ekki þunguð áður en næsta meðferðarlota hefst.

#### **Karlkyns sjúklingar**

Fyrirliggjandi gögn benda til þess að útsetning kvenna fyrir lyfinu frá sæði sjúklinga sem fá Neotigason sé ekki nægileg til að tengjast vansköpunaráhrifum Neotigason. Minna skal karlkyns sjúklinga á að þeir mega ekki deila lyfinu með neinum, sérstaklega ekki konum.

#### **Viðbótarráðstafanir**

Gefa skal sjúklingum fyrirmæli um að láta aldrei aðra fá þetta lyf og að skila til lyfjafræðings ónotuðum hylkjum eftir að meðferð lýkur.

Sjúklingar skulu ekki gefa blóð meðan á meðferð stendur og í 3 ár eftir að meðferð með Neotigason lýkur vegna hugsanlegrar hættu fyrir fóstur þungaðs blóðþega.

#### **Fræðslufni**

Til að aðstoða þá sem ávísa lyfinu, lyfjafræðinga og sjúklinga við að forðast að útsetja fóstur fyrir acitretíni mun markaðsleyfishafi útvega fræðslufni til að skerpa á varnaðarorðum varðandi vansköpunarvaldandi áhrif acitretíns, útvega ráðleggingar varðandi getnaðarvarnir áður en meðferð er hafin og útvega leiðbeiningar varðandi nauðsyn þungunarprófa.

Læknirinn skal veita öllum sjúklingum, bæði körlum og konum, allar upplýsingar um vansköpunarhættu og strangar aðgerðir til að koma í veg fyrir þungun eins og fram kemur í forvarnaráætluninni til að koma í veg fyrir þungun.

#### **Geðræn vandamál**

Tilkynnt hefur verið um þunglyndi, versnandi þunglyndi, kvíða, skapbreytingar og geðtruflanir hjá sjúklingum sem fá meðferð með altækum retínóíðum, þar á meðal acitretíni. Gæta skal sérstakrar varúðar hjá sjúklingum með sögu um þunglyndi. Fylgjast skal með sjúklingum m.t.t. einkenna um þunglyndi og vísa þeim áfram í viðeigandi meðferð ef þörf krefur. Árvekni fjölskyldu eða vina getur komið að gagni við að greina versnandi geðheilsu.

Klínískar upplýsingar sýna að etretínat getur myndast við samhliða neyslu acitretíns og áfengis. Etretínat er sterkur vansköpunarvaldur og hefur lengri helmingunartíma (um 120 daga) en acitretín. Konur á barneignaraldri mega því ekki neyta áfengis (í drykkjum, fæðu eða lyfjum) meðan á meðferð með acitretíni stendur eða í 2 mánuði eftir að acitretín meðferð lýkur.

Athuga þarf lifrarstarfsemi áður en meðferð með acitretíni hefst, vikulega eða aðra hverja viku fyrstu 2 mánuðina í meðferð og síðan á þriggja mánaða fresti meðan á meðferð stendur. Komi fram óeðlileg gildi ætti að framkvæma vikulegar prófanir. Hætta skal acitretín meðferð ef lifrarstarfsemi næst ekki eðlileg aftur eða hún versnar enn. Í slíkum tilfellum er ráðlegt að halda áfram eftirliti með lifrarstarfsemi í a.m.k. 3 mánuði (sjá kafla 4.8).

Fylgjast skal með kólesteróli og þríglýseríðum í sermi (fastandi gildum) áður en meðferð er hafin, einum mánuði eftir að hún hefst og síðan á 3 mánaða fresti meðan á meðferð stendur. Hætta skal meðferð með acitretíni ef um er að ræða hækkun á þríglýseríðgildum í blóði sem ekki næst stjórn á eða ef einkenni brisbólgu koma fram.

Greint hefur verið frá minnkaðri nætursjón við acitretín meðferð. Benda þarf sjúklingum á þetta mögulega vandamál og hvetja þá til varúðar við akstur eða stjórnun vélknúinna tækja að nóttu til. Fylgjast þarf vel með vandamálum tengdum sjón (sjá kafla 4.8).

Greint hefur verið frá mjög sjaldgæfum tilfellum af góðkynja innankúpuháþrýstingi. Sjúklingar með mikinn höfuðverk, ógleði, uppköst og sjóntruflanir ættu strax að hætta að taka acitretín og þeim þarf að vísa til taugfræðilegs mats og meðferðar (sjá kafla 4.8).

Hjá fullorðnum, sérstaklega öldruðum, á langtímameðferð með acitretíni á reglulega að gera viðeigandi rannsóknir á hugsanlegum breytingum á beinmassa (sjá kafla 4.8). Komi þær fram skal ræða áframhald meðferðarinnar við sjúklinginn á grundvelli ítarlegrar greiningar á áhættu og ávinningi.

Greint hefur verið frá stöku tilfellum beinabreytinga hjá börnum eftir langtímameðferð með etretínati, þ.m.t. ótímabær lokun vaxtalínu (premature epiphyseal closure), beinaka í beinagrind (skeletal hyperostosis) og utanbeinskölkun. Búast má við sömu áhrifum af acitretíni. Því þarf að fylgjast náið með vexti og beinmyndun hjá börnum.

Útfjólublátt ljós hefur aukin áhrif á einstaklinga í meðferð með retínóíðum. Sjúklingar ættu því að forðast að vera mikið í sól og einnig eftirlitslausu ljósabekkjantökun. Nota ætti sterka sólarvörn með a.m.k. SPF 15 þegar þörf krefur.

Meðferð með stórum skömmtum retínóíða getur valdið skapbreytingum, m.a. skapstygð, árásargirni og geðdeyfð.

#### Áhættuhópar:

Hjá sjúklingum í meðferð með acitretíni, sem eru með sykursýki, áfengissýki, offitu, áhættuþætti hjarta- og æðasjúkdóma eða fituefnaskiptasjúkdóma, eru tíðari mælingar á fitugildum og/eða blóðsykri og öðrum áhættuþáttum hjarta- og æðasjúkdóma, t.d. blóðþrýstingi, nauðsynlegar.

Hjá sykursjúkum geta retínóíðar hvort heldur sem er bætt eða skert glúkósaþol. Blóðsykurgildi verður því að mæla oftar en venjulega á fyrstu stigum meðferðar.

Fyrir alla sjúklinga í áhættuhópi, þar sem ekki dregur úr vísbindingum um hættu á hjarta- og æðasjúkdómum eða þær aukast, þarf að meta hvort minnka þurfi skammta eða hætta skuli meðferð með acitretíni.

Lögð er á það áhersla að sem stendur er ekki vitað um allar afleiðingar ævilangrar meðferðar með acitretíni.

Örsjaldan hefur verið greint frá háráðalekaheilkenni (capillary leak syndrome)/retinoínsýru heilkenni (retinoic acid syndrome) og skinnflagningsbólgu eftir markaðssetningu. Ráðleggja skal sjúklingnum að leita læknis ef einkenni þessara sjúkdóma koma fram.

#### Hjálparefni

##### *Glúkósi*

Lyfið inniheldur glúkósa. Sjúklingar með glúkósa-galaktósa vanfrásog, sem er mjög sjaldgæft, skulu ekki taka lyfið.

##### *Natríum*

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

#### 4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Hvað varðar milliverkanir milli acitretíns og A-vítamíns, annarra retínóíða, metótrexats og tetracyklína er vísað til kafla 4.3.

Getnaðarvarnarlyf með lágskammta prógesteróni (mínípillur) geta verið ófullnægjandi getnaðarvörn meðan á acitretín meðferð stendur, sjá kafla 4.6. Ekki hafa komið fram milliverkanir við samsett estrógen/prógéstógen getnaðarvarnarlyf til inntöku.

Í rannsókn með heilbrigðum sjálfbodaliðum, leiddi samhliða inntaka á stökum skammti acitretíns og áfengis til myndunar etretínats, sem er sterkur vansköpunarvaldur. Gangur þessa umbrotsferils er ekki þekktur svo óljóst er hvort önnur efni gætu sömuleiðis milliverkað við acitretín.

Konur á barneignaraldri mega því ekki neyta áfengis (í drykkjum, fæðu eða lyfjum) meðan á meðferð með acitretíni stendur og í 2 mánuði eftir að meðferð með acitretíni líkur (sjá kafla 4.4 og 5.2).

Samhliða taka acitretíns og fenýtóíns hefur í för með sér nokkra skerðingu á próteinbindingu fenýtóíns. Klínísk þýðing er enn sem komið er ekki þekkt.

Frekari milliverkanir milli acitretíns og annarra efna (t.d. dígoxíns, cimetidíns) hafa ekki verið rannsakaðar.

Rannsóknir á áhrifum acitretíns á próteinbindingu segavarnarlyfja af kúmarín-flokki (warfaríns) leiddu ekki í ljós neinar milliverkanir.

#### 4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

*Konur á barneignaraldri / Getnaðarvarnir karla og kvenna*

Acitretín er sterkur vansköpunarvaldur. Frábending er fyrir notkun þess hjá konum sem gætu orðið þungaðar meðan á meðferð stendur eða innan 3 ára frá því að meðferð lýkur. Hættan á fæðingu vanskapaðs barns er sérstaklega mikil ef acitretín er tekið fyrir eða á meðgöngu og skiptir þá stærð skammta eða tími sem lyfið er notað ekki máli.
--

Heppilegasta getnaðarvörnin getur verið samsett hormónagetnaðarvarnalyf eða vörn sem sett er í leg og mælt er með að einnig séu notaðir smokkar eða hetta. Ekki er mælt með getnaðarvarnarlyfjum sem innihalda aðeins lágskammta prógesterón (mínípillur) vegna vísbendinga um mögulegar milliverkanir sem hafa áhrif á verkun þeirra (sjá kafla 4.4).

Tiltækar upplýsingar fyrir karlkyns sjúklinga í meðferð með acitretíni, byggðar á útsetningu móður fyrir sæði og sæðisvökva, benda til lítillar, ef einhvern, hættu á vansköpunarvaldandi áhrifum (sjá kafla 4.4).

*Meðganga*

Frábending er fyrir notkun acitretíns hjá þunguðum konum (sjá kafla 4.3 og kafla 4.4).

*Brjóstgjöf*

Acitretín má ekki gefa mæðrum með börn á brjósti (sjá kafla 4.3).

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

Ekki merkjanleg áhrif.

Greint hefur verið frá minnkaðri nætursjón við acitretín meðferð (sjá kafla 4.8). Benda þarf sjúklingum á þetta mögulega vandamál og hvetja þá til varúðar við akstur eða stjórnun vélknúinna tækja að nóttu til.

#### 4.8 Aukaverkanir

Aukaverkanir koma fram hjá flestum sjúklingum sem fá acitretín. Þær hverfa hinsvegar venjulega þegar skammturinn er minnkaður eða hætt er að gefa lyfið. Stundum versna psórfasiseinkenni í byrjun meðferðar.

Algengustu aukaverkanirnar eru einkenni um A-vítamíneitrun, t.d. varaþurrkur, sem lina má með feitum áburði.

Aukaverkanir sem greint hefur verið frá fyrir acitretín í klínískum tilraunum eða eftir markaðssetningu eru taldar upp hér að neðan eftir líffæraflokkum og tíðni.

Tíðnin er skilgreind á eftirfarandi hátt:

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 ( $< 1/10.000$ )

Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum)

<b>Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra</b> Tíðni ekki þekkt	Skapa- og leggangabólga af völdum <i>Candida albicans</i>
<b>Ónæmiskerfi</b> Tíðni ekki þekkt	Ofnæmi af flokki I
<b>Geðræn vandamál</b> Tíðni ekki þekkt	<u>Skapbreytingar, geðtruflanir</u>
<b>Taugakerfi</b> Algengar	Höfuðverkur
Sjaldgæfar	Sundl
Mjög sjaldgæfar	Úttaugakvilli
Koma örsjaldan fyrir	Náladofi, góðkynja innankúpuháþrýstingur (sjá kafla 4.4)
<b>Augu</b> Mjög algengar	Þurrkur og bólga í slímhúðum (augnslímhúðarbólga, hornhimnubólga, augnkríma), sem leitt getur til óþols fyrir snertilinum
Sjaldgæfar	Þokusýn
Koma örsjaldan fyrir	Náttblinda (sjá kafla 4.4), sár á hornhimnu
<b>Eyru og völungarhús</b> Tíðni ekki þekkt	Skert heyrn, eyrnasuð
<b>Æðar</b> Tíðni ekki þekkt	Roðnun, heilkenni háráðaleka (capillary leak syndrome/retinoic acid syndrome)
<b>Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti</b> Mjög algengar	Þurrkur í nefi, blóðnasir, nefslímubólga (síðari tvær aukaverkanirnar eru vegna þurrks í nefslímhúð)
Tíðni ekki þekkt	Raddtruflun
<b>Meltingarfæri</b> Mjög algengar	Munnþurrkur, þorsti
Algengar	Munnbólga, meltingarfærakvillar (t.d. kviðverkir, niðurgangur, ógleði, uppköst)

Sjaldgæfar	Tannholdsbólga
Koma örsjaldan fyrir	Truflun á bragðskyni, blæðing í endaparmi
<b>Lifur og gall</b> Sjaldgæfar	Lifrabólga
Koma örsjaldan fyrir	Gula
<b>Húð og undirhúð</b> Mjög algengar	Varapurrkur, varabólga (sem getur valdið húðsprungum), húðpurrkur, kláði, hárlas, húðflögnun (sérstaklega í lófum og iljum en getur einnig komið fram annars staðar)
Algengar	Viðkvæm húð, feit húð, húðbólga, óeðlileg áferð á hári, brothættar neglur, naglgerðisbólga, roðapöt
Sjaldgæfar	Húðsprungur, blöðruhúðbólga, ljósnæmisviðbrögð
Tíðni ekki þekkt	Graftarbólguhnúðar, augnháramissir, ofsabjúgur, ofsakláði, rýrnun húðar, skinnflagningsbólga
<b>Stoðkerfi og bandvefur</b> Algengar	Liðverkir, vöðvaverkir
Koma örsjaldan fyrir	Úthnýfill (exostosis), beinverkir, viðhaldsmeðferð getur valdið því að beinauki í mænu (spinal hyperostosis) sem fyrir er versnar, nýjar beinukaskemmdir og kalkanir utan beinagrindar koma fram, en slíkt má einnig sjá við langvarandi, altæka meðferð með retínóíðum (sjá kafla 4.4)
<b>Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað</b> Algengar	Útlimabjúgur
<b>Rannsóknaniðurstöður</b> Mjög algengar	Hækkað kólesteról í sermi, hækkun á þríglyseríðum í sermi, óeðlileg gildi úr prófum á lifrarstarfsemi (skammvinn og venjulega afturkræf hækkun á transamínasagildum og alkalískum fosfatasum) (sjá kafla 4.4) Blóðfituhækkun. Við meðferð með stórum skömmtum acitretíns hefur orðið vart við hækkun á þríglyseríðum og kólesteróli í sermi sem gengur til baka, einkum hjá sjúklingum í áhættuhópum (sjúklingum með ójafnvægi í efnaskiptum fituefna, sykursýki, offitu, áfengissýki) (sjá kafla 4.4). Ekki er hægt að útiloka að æðakölkun komi fram ef slíkt ástand er viðvarandi.

### Börn

Greint hefur verið frá stöku tilfellum beinabreytinga hjá börnum eftir langtímameðferð með etretínati, þ.m.t. ótímabærri lokun vaxtarlínu (epiphyseal closure), beinauka í beinagrind (skeletal hyperostosis) og utanbeinskölkun. Búast má við sömu áhrifum af acitretíni. Því þarf að fylgjast náið með vexti og beinþroskun hjá börnum.

### Sykursjúkir

Hjá sykursjúkum geta retinóíðar hvort heldur sem er bætt eða skert glúkósaþol (sjá kafla 4.4).

### 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 Ofskömmtun

Við bráða ofskömmtun þarf strax að hætta gjöf Neotigason. Sérstök meðferð er ekki nauðsynleg vegna lítilla bráðra eiturhrifa lyfsins.

Einkenni ofskömmtunar eru þau sömu og við bráða A-vítamíneitrun, þ.e. höfuðverkur, sundl, ógleði, uppköst, ringlun, skapstyggð, tvísýni og svefnhöfgi.

## 5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

### 5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Psóríasislyf til inntöku, retínóíðar. ATC flokkur: D 05 BB 02

Acitretín sem er virka efnið í Neotigason, er samtengd, arómatísk hliðstæða við retínsýru. Í klínískum rannsóknum hefur verið sýnt fram á að við psóríasis og sjúkdóma í hornlagi olli acitretín því að fjölgun húðþekjufrumna, sundurgreining þeirra og hornlagsmyndun varð eðlileg. Verkun Neotigason er algjörlega einkennabundin; enn sem komið er verkunarháttur svo til óþekktur.

### 5.2 Lyfjahvörf

#### Frásög

Hámarksplasmaþéttni næst 1-4 klukkustundum eftir töku lyfsins.

Aðgengi acitretíns eftir inntöku er best þegar lyfið er tekið með mat. Aðgengi eftir stakan skammt er u.þ.b. 60%, en er mjög breytilegt frá einum sjúklingi til annars.

#### Dreifing

Acitretín er mjög fitusækið og kemst auðveldlega inn í vefi. Próteinbinding er yfir 99%. Í dýratilraunum fór acitretín yfir fylgjuþröskuld í magni sem nægði til að valda fósturskaða. Vegna þess hve efnið er fitusækið, má gera ráð fyrir að það berist í móðurmjólk í töluverðu magni.

#### Umbrot

Acitretín umbrotnar við ísómeringu í 13-cís ísómeruna (cís acitretín) við glúkúróneringu og klofningu hliðarkeðju.

#### Brotthvarf

Í fjölskammta rannsóknum á 21-70 ára sjúklingum var sýnt fram á að helmingunartími útskilnaðar nam um 50 klukkustundum fyrir acitretín og 60 klukkustundum fyrir aðalumbrotsefnið í plasma, cís acitretín, sem einnig er vansköpunarvaldur.

Ef notast er við lengsta helmingunartíma útskilnaðar sem vart varð við hjá þessum sjúklingum, fyrir acitretín (96 klst.) og fyrir cís acitretín (123 klst.), og gengið út frá línulegum lyfjahvörfum, má búast við að yfir 99% af lyfinu skiljist út innan 36 daga frá því að langvarandi meðferð var hætt.

Auk þess féll plasmaþéttni acitretíns og cís acitretíns niður fyrir mælanleg mörk (<6 ng/ml) innan 36 daga frá því að meðferð var hætt.

Acitretín skilst algjörlega út sem umbrotsefni, nokkurn veginn jafnt um nýru og með galli.

#### *Myndun etretínats*

Klínískar upplýsingar sýna að etretínat getur myndast við samhliða neyslu acitretíns og áfengis.

Etretínat er sterkur vansköpunarvaldur og hefur lengri helmingunartíma (u.þ.b. 120 dagar) heldur en acitretín. Því skal nota getnaðarvarnir í 3 ár eftir að meðferð með acitretíni er lokið (sjá kafla 4.4, 4.5 og 4.6).

### 5.3 Forklínískar upplýsingar

Í forklínískum rannsóknum á acitretíni fundust engin stökkbreytingarvaldandi og krabbameinsvaldandi áhrif sem máli skiptu og ekki fundust heldur merki um bein eituráhrif á lifur.

Jafnvel í litlum skömmtum reyndist acetretín vera vansköpunarvaldur í dýrum.

## **6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

### **6.1 Hjálparefni**

*Innihald hylkja:*

Fljótandi úðapurkaður glúkósi (Glucose, liquid, spray-dried)  
Natríum askorbat  
Örkristallaður sellulósi  
Gelatína

*Samsetning hylkja:*

Gelatína  
Titaníum tvíoxíð (E171)  
Járnnoxíð svart, gult og rautt (E172)

*Merkiblek:*

Shellak  
Própýlenglúcól  
Ammoníumhýdroxíð  
Járnnoxíð svart (E172)

### **6.2 Ósamrýmanleiki**

Á ekki við.

### **6.3 Geymsluþol**

3 ár

### **6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu**

Geymið við lægri hita en 25°C. Geymið í upprunalegum umbúðum.

### **6.5 Gerð íláts og innihald**

Þynnupakkning.

Pakkningastærðir: 50 stk.

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

Engin sérstök fyrirmæli.

## **7. MARKAÐSLEYFISHAFI**

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Holland

## **8. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

Hylki 10 mg: MTnr 870227 (IS)  
Hylki 25 mg: MTnr 870226 (IS)

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

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 1. október 1990.  
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 18. janúar 2012.

**10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS**

31. janúar 2025.