

ANNEX I

LISTE OVER LÆGEMIDLETS NAVNE, LÆGEMIDDELFORMER, STYRKER AF DET MEDICINSKE PRODUKT, ADMINISTRATIONSFORMER, INDEHAVERE AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN, PAKNINGER OG PAKNINGSSTØRRELSER I MEDLEMSSTATERNE

<u>Medlemsstat</u>	<u>Indehaver af markedsføringstilladelsen</u>	<u>Lægemidlets navn</u>	<u>Styrke</u>	<u>Lægemiddelform</u>	<u>Administration</u> <u>svej</u>	<u>Pakning</u>	<u>Pakningsstørrelse</u>
Østrig	Roche Austria GmbH, Engelhorngasse 3, 1211 Wien	ROACCUTANE « Roche » ROACCUTANE « Roche »	10 mg 20 mg	Kapsler, bløde Kapsler, bløde	Oral Oral	Blister Blister	30, 100 30, 100
Belgien	N.V. Roche S.A. Rue Dantestraat 75, B-1070 Brussels Belgien	Roaccutane Roaccutane	10 mg 20 mg	Kapsler, bløde Kapsler, bløde	Oral Oral	Blister Blister	30, 60 30, 60
Danmark	Hoffmann-La Roche & Co Basel, Schweiz	Roaccutan Roaccutan	10 mg 20 mg	Kapsler, bløde Kapsler, bløde	Oral Oral	Blister Blister	30, 50, 100 30, 50, 100
Finland	Roche Oy Sinimäentie 10 A FIN-02630 Espoo/Esbo, Finland	Roaccutan Roaccutan	10 mg 20 mg	Kapsler, bløde Kapsler, bløde	Oral Oral	Blister Blister	100 100
Frankrig	Roche 52, boulevard du Parc 92521 Neuilly-sur-Seine Cedex, Frankrig	Roaccutane Roaccutane Roaccutane	5 mg 10 mg 20 mg	Kapsler, bløde Kapsler, bløde Kapsler, bløde	Oral Oral Oral	Blister Blister Blister	30, 60 30, 60 30, 60
Tyskland	Hoffmann-La Roche AG, Emil-Barell-Straße 1, 79639 Grenzach-Wyhlen	Roaccutan Roaccutan	10 mg 20 mg	Kapsler, bløde Kapsler, bløde	Oral Oral	Blister Blister	50 50

Grækenland	Roche Hellas S.A., Αλσιμάνας 4 & Δελεφών, GR-151 25 Μαρούσι, Αττική, Grækenland	ROACCUTAN	10 mg	Kapsler, bløde	Oral	Blister	30
		ROACCUTAN	20 mg	Kapsler, bløde	Oral	Blister	30
Irland	Roche Products Limited P.O. Box 8 Welwyn Garden City Hertfordshire AL7 3AY, Storbritannien	Roaccutane	5 mg	Kapsler, bløde	Oral	Blister	56, 60
		Roaccutane	20 mg	Kapsler, bløde	Oral	Brune glasbeholdere Blister	100 56, 60
Italien	ROCHE S.p.A. Piazza Durante 11 20131 Milano, Italien	ROACCUTAN	2.5 mg	Kapsler, bløde	Oral	Blister	30
		ROACCUTAN	10 mg	Kapsler, bløde	Oral	Blister	30
		ROACCUTAN	20 mg	Kapsler, bløde	Oral	Blister	30
Luxembourg	N.V. Roche S.A. Rue Dantestraat 75, B-1070 Brussels Belgien	Roaccutane	10 mg	Kapsler, bløde	Oral	Blister	30, 60
		Roaccutane	20 mg	Kapsler, bløde	Oral	Blister	30, 60
Portugal	Roche Farmacêutica Química, Lda. Estrada Nacional 249-1, 2720-413 Amadora, Portugal	Roaccutan	10 mg	Kapsler, bløde	Oral	Blister	20, 50
		Roaccutan	20 mg	Kapsler, bløde	Oral	Blister	20, 50
Spanien	Roche Farma S.A., c/ Josefa Valcárcel, nº 42, 28027 Madrid, Spanien	Roacutan	10 mg	Kapsler, bløde	Oral	Blister	50
		Roacutan	20 mg	Kapsler, bløde	Oral	Blister	50

Holland	Roche Nederland B.V., Nijverheidsweg 38, 3641 RR Mijdrecht, Holland	Roaccutane	10 mg	Kapsler, bløde	Oral	Blister	30
		Roaccutane	20 mg	Kapsler, bløde	Oral	Blister	30
		Roaccutane	5 mg	Kapsler, bløde	Oral	Blister	56, 60
Storbritannien	Roche Products Limited 40 Broadwater Road Welwyn Garden City Hertfordshire AL7 3AY, Storbritannien	Roaccutane	20 mg	Kapsler, bløde	Oral	Brune glasbeholdere	100
						Blister	56, 60
						Brune glasbeholdere	100

<u>Medlemsstat</u>	<u>Indehaver af markedsføringstilladelsen</u>	<u>Lægemidlets navn</u>	<u>Styrke</u>	<u>Administration svej</u>	<u>Pakning</u>	<u>Pakningsstørrelse</u>
Island	F. Hoffmann La-Roche Ltd. Postfach CH-4002 Basel	Roaccutan Roaccutan	10 mg 20 mg	Oral Oral	Blister Blister	50 50

BILAG II

FAGLIGE KONKLUSIONER OG BEGRUNDELSER FOR ÆNDRINGEN AF PRODUKTRESUMEET FREMLAGT AF EMEA

FAGLIGE KONKLUSIONER

SAMLET RESUMÉ AF DEN FAGLIGE VURDERING AF ROACCUTAN OG TILKNYTTEDE NAVNE (se bilag I)

Isotretinoin (13-cis-retinsyre), det aktive indholdsstof i Roaccutan, er et retinoid og et vitamin A-derivat. Roaccutan-kapsler er en oral formulering af isotretinoin, som anvendes til systemisk behandling af acne. Som alle retinoider er isotretinoin teratogent og er kontraindiceret ved graviditet for at undgå medfødte misdannelser.

Roaccutan har siden 1983 været registreret i EU's medlemsstater (bortset fra Sverige [og Norge], hvor produktet sælges med særlig tilladelse). Begrundelsen for artikel 30-indbringelsen af sagen vedrørende Roaccutan var, at Roaccutan som følge af divergerende nationale afgørelser ikke har samme produktresumé i alle medlemsstater.

Harmoniseringen skulle omfatte følgende hovedafsnit: Terapeutiske indikationer, dosering og indgivelsesmåde, kontraindikationer, særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen samt bivirkninger.

Som følge af den høje risiko for medfødte misdannelser foreslog indehaveren af markedsføringstilladelsen et program til risikostyring, der skulle sikre, at kvinder i den fødedygtige alder ikke er gravide, når de sættes i behandling med Roaccutan, og ikke bliver gravide under Roaccutan-behandlingen og mindst en måned efter behandlingens ophør.

▪ Spørgsmål vedrørende kvalitet

Der blev ikke konstateret væsentlige problemer vedrørende kvaliteten, og de farmaceutiske oplysninger i produktresuméet er blevet harmoniseret, bortset fra de afsnit, der skal indføres nationalt af medlemsstaterne i forbindelse med gennemførelsen af det harmoniserede produktresumé.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen blev anmodet om at kommentere de forskellige markedsførte styrker og pakningsstørrelser på baggrund af risikostyringsprogrammet. Afgørelsen om, hvilke styrker og pakningsstørrelser, der fremover vil være til rådighed i EU, afhænger direkte af det risikostyringsprogram, som endeligt aftales. Dette kan finde sted i det næste trin efter den aktuelle harmoniseringsprocedure.

▪ Spørgsmål vedrørende virkning

Produktets virkning er almindeligt anerkendt, men der blev rejst tvivl om målpopulationen for behandlingen. CPMP fastslog, at begrundelsen for anvendelsen som førstevalgsbehandling til svær acne ikke byggede på formelle kliniske undersøgelser, men på den kliniske opfattelse i litteraturen. I betragtning af, at indikationerne bør afspejle risk/benefit-profilen for isotretinoin i den tilsigtede patientpopulation, og på baggrund af den med isotretinoin forbundne risiko for teratogene virkninger og andre alvorlige bivirkninger anbefaler CPMP følgende indikation:

“Svære former af acne (såsom acne nodosa eller acne conglobata med risiko for blivende ar), som er resistente over for egnet systemisk antibakteriel behandling og topisk behandling.”

Hos voksne bør behandling med isotretinoin indledes med en dosering på 0,5 mg/kg dagligt. Den terapeutiske respons på isotretinoin og visse af bivirkningerne er dosisafhængige og udviser interindividuel variation. Doseringen skal derfor justeres individuelt under behandlingen. For de fleste patienter vil doseringen ligge i området 0,5-1,0 mg/kg dagligt. Remissions- og recidivfrekvensen på længere sigt er i højere grad forbundet med den samlede indgivne dosis end med behandlingens varighed eller dagsdosis. Efter en akkumuleret dosis på 120-150 mg/kg er der ikke påvist yderligere gavnlige effekt. Behandlingens varighed afhænger af den individuelle dagsdosis. En behandlingsperiode på 16-24 uger er sædvanligvis tilstrækkelig til at opnå remission.

▪ Sikkerhedsspørgsmål

Det vigtigste sikkerhedsproblem var at formulere anbefalinger i produktresuméet, så det sikres, at kvinder i den fødedygtige alder ikke er gravide, når de sættes i behandling med Roaccutan, og ikke bliver gravide under behandlingen og mindst en måned efter dennes ophør, baseret på det af indehaveren af markedsføringstilladelsen foreslåede harmoniserede program til svangerskabsforebyggelse.

I denne forbindelse tog CPMP følgende punkter i betragtning:

- Isotretinoin (oral) bør kun ordineres til kvinder i den fødedygtige alder i forbindelse med strenge svangerskabsforebyggende foranstaltninger, støttet af det af indehaveren af markedsføringstilladelsen forelagte program til svangerskabsforebyggelse. Dette gælder ligeledes kvinder, som aktuelt ikke er seksuelt aktive, medmindre den ordinerende læge finder overbevisende grunde til at antage, at risikoen for graviditet ikke er til stede.
- Isotretinoin er kontraindiceret hos kvinder i den fødedygtige alder, medmindre alle følgende betingelser er opfyldt:
 - Der er tale om svær acne (således acne nodosa eller acne conglobata med risiko for blivende ar), som er resistent over for passende systemisk antibakteriel behandling og lokal behandling.
 - Patienten erkender risikoen for teratogenicitet.
 - Patienten indser nødvendigheden af nøje opfølgning hver måned.
 - Patienten indser og accepterer nødvendigheden af effektiv antikonception uden afbrydelse i hele perioden fra en måned før behandlingens påbegyndelse og gennem hele behandlingsperioden indtil en måned efter behandlingens afslutning. Der bør anvendes mindst én og helst to supplerende former for antikonception, herunder en barrieremetode.
 - Også patienter med amenorrhea skal følge alle anvisningerne for effektiv antikonception.
 - Patienten skal være i stand til at overholde effektive svangerskabsforebyggende foranstaltninger.
 - Patienten er informeret om og indser de mulige konsekvenser af en eventuel graviditet og nødvendigheden af hurtig konsultation, hvis der er risiko for graviditet.
 - Patienten indser nødvendigheden af og accepterer at få foretaget graviditetstest før, under og fem uger efter behandlingen.
 - Patienten har erkendt at have forstået de risici og nødvendige sikkerhedsforanstaltninger, der er forbundet med anvendelsen af isotretinoin.
- Isotretinoin må kun udleveres efter ordination af læger med særligt kendskab til anvendelsen af systemiske retinoider til behandling af svær acne og med fuld indsigt i de med isotretinoinbehandling forbundne risici og kravene til overvågning.
- Alle patienter af begge køn skal modtage fuldstændige oplysninger om risikoen for fosterskader og de strenge svangerskabsforebyggende foranstaltninger.
- For at bistå den ordinerende læge, farmaceuter og patienter med at undgå føtal eksponering for isotretinoin udleverer indehaveren af markedsføringstilladelsen informationsmateriale, som underbygger advarslerne om teratogeniciteten af isotretinoin, rådgiver om antikonception før behandlingens begyndelse og vejleder i nødvendigheden af graviditetstests.
- Antikonception, graviditetstests og lægebesøg skal finde sted efter de nærmere anbefalinger i produktresuméet.
- Recepter på isotretinoin til kvinder i den fødedygtige alder begrænses til 30 dage behandling, således at der kræves ny recept til fortsættelse af behandlingen. Ideelt bør graviditetstest, receptudskrivning og administration af isotretinoin finde sted samme dag. Administration af isotretinoin bør påbegyndes højst 7 dage efter receptens udskrivelse.
- Patienten instrueres om aldrig at videregive lægemidlet til andre og at returnere eventuelle ikke anvendte kapsler til apoteket efter behandlingen.

- Patienten må ikke give blod under behandlingen og indtil en måned efter behandlingens ophør på grund af den potentielle risiko for fosteret, hvis transfusion gives til en gravid recipient.
- Indehaveren af markedsføringstilladelsen forpligter sig til ikke at udlevere gratis prøver af produktet.

I betragtning af, at det svangerskabsforebyggende programs generelle principper skal være beskrevet i produktresuméet, men i enkeltheder må tilpasses lokale bestemmelser, krævede CPMP, at indehaveren af markedsføringstilladelsen når til enighed med de nationale kompetente myndigheder om de nærmere enkelthederne i det svangerskabsforebyggende program og nødvendigvis gennemfører programmet på nationalt plan. Dette krav er nærmere beskrevet i bilaget til udtalelsen "Betingelser for markedsføringstilladelse".

Derudover skal der hvert år indsendes periodiske opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR). Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal til CPMP, til referencemedlemsstaten og til de berørte medlemsstater indsende en svangerskabsoversigt med en rapport om firmaets svangerskabsforebyggende program og en samlet vurdering af tilfælde med eksponering af gravide og resultatet heraf hver 6. måned i de første to år efter vedtagelsen af Europa-Kommissionens afgørelse og derefter hvert år. Rapporten skal oplyse om de foranstaltninger, der er truffet for at sikre og vurdere effektiviteten af det svangerskabsforebyggende program.

Endvidere anmodede CPMP om, at:

- Firmaet som opfølgende foranstaltning til CPMP indsender en redegørelse med forslag til ajourføring af afsnittene om advarsler og bivirkninger med hensyn til psykiatriske lidelser.
- Referencemedlemsstaten som led i den periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetning gennemgår følgende bivirkninger: øjenlidelser, rødmen, ekkymoser, uregelmæssig menstruation, palpitationer og takykardi samt eventuelle tegn på interaktion med carbamazepin.

Alle dele af afsnit 4 og 5 i produktresuméet er blevet harmoniseret under proceduren.

Risk/benefit-hensyn

På grundlag af den af indehaveren af markedsføringstilladelsen indleverede dokumentation, herunder forslaget om indførelse af et svangerskabsforebyggende program, og udvalgets faglige drøftelser fandt CPMP, at benefit/risk-forholdet for Roaccutan (og tilknyttede navne) er gunstigt for de godkendte indikationer.

BEGRUNDELSE FOR ÆNDRINGEN AF PRODUKTRESUMÉET

Ud fra følgende betragtninger:

- indbringelsen af sagen vedrørte harmoniseringen af produktresuméerne,
- det af indehaveren af markedsføringstilladelsen foreslåede produktresumé er blevet vurderet på grundlag af den forelagte dokumentation, herunder det foreslåede program for svangerskabsforebyggelse og den faglige drøftelse i udvalget,

anbefaler CPMP, at markedsføringstilladelserne ændres. Udkast til produktresumé for Roaccutan og tilknyttede navne (se bilag I) fremgår af bilag III.

BILAG III

PRODUKTRESUME

**BEMÆRK: DETTE ER DEN SPC, DER VAR BILAG TIL EUROPA-KOMMISSIONENS
BESLUTNING VEDRØRENDE DENNE ARBITRERINGSSAG. TEKSTEN VAR GYLDIG
PÅ DET TIDSPUNKT.**

**DEN BLIVER IKKE EFTERFØLGENDE VEDLIGEHOLDT ELLER OPDATERET AF
EMEA OG REPRÆSENTERER DERFOR IKKE NØDVENDIGVIS DEN GÆLDENDE
TEKST.**

1. LÆGEMIDLETS NAVN

<Roaccutan og tilknyttede navne><2,5 mg><5 mg><10 mg><20 mg> kapsler, bløde

(Se annex 1 – implementeres nationalt)

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver kapsel indeholder <2,5 mg><5 mg><10 mg><20 mg> isotretinoin

(Se annex 1 – implementeres nationalt)

Hjælpestoffer er anført under afsnit 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Kapsler, bløde

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Svær acne (som fx nodulær acne eller acne conglobata eller acne, som indebærer risiko for permanent ardannelse), som er resistent overfor adækvat standardbehandling med systemiske antibakterielle midler og lokal behandling.

4.2 Dosering og indgivelsesmåde

Isotretinoin må kun ordineres af læger eller under overvågning af læger, som har erfaring med anvendelsen af systemiske retinoider til behandling af svær acne, og som er helt fortrolige med den teratogene risiko, der er forbundet med behandling med isotretinoin, og med de nødvendige kontrolforanstaltninger.

Kapslerne skal indtages med føde én eller to gange daglig.

Voksne, inklusive unge og ældre:

Behandling med isotretinoin påbegyndes med 0,5 mg/kg daglig. Det terapeutiske respons og nogle af bivirkningerne af isotretinoin er dosisafhængige og varierer fra patient til patient. Det kræver individuel dosisjustering under behandlingen. Hos de fleste patienter varierer dosis fra 0,5-1,0 mg/kg pr. dag.

Langtidsremission og relapsrater er mere relateret til den totalt administrerede dosis end til behandlingsvarighed og daglig dosis. Det er vist, at der ikke opnås væsentlig bedre effekt med en kumulativ behandlingsdosis over 120-150 mg/kg. Behandlingsvarigheden afhænger af den daglige dosis. En behandlingsvarighed på 16-24 uger er normalt tilstrækkelig til at opnå remission.

Hos de fleste patienter opnås fuldstændig ophelen af acnen efter en enkelt behandlingskur. Hvis der kommer sikkert recidiv, bør det overvjes at give en ny behandlingskur med isotretinoin med samme daglige og kumulative dosis. Da der kan komme yderligere bedring af acnen i op til 8 uger efter, behandlingen er stoppet, bør ny behandling ikke påbegyndes før denne periode er gået.

Patienter med svær nyreinsufficiens

Hos patienter med svær nyreinsufficiens skal behandlingen påbegyndes med en lavere dosis (f.eks. 10 mg/dag). Derefter øges dosis op til 1 mg/kg/dag, eller indtil patienten får den maksimalt tolererbare dosis (se afsnit 4.4 "Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen")

Børn

Isotretinoin er ikke indiceret til acne før puberteten og anbefales ikke til patienter under 12 år.

Patienter med intolerans

Hos patienter, som viser svær intolerans over for den anbefalede dosis, kan behandlingen fortsættes med en lavere dosis med en deraf følgende længere behandlingsvarighed og større risiko for recidiv. For at opnå størst mulig effekt hos disse patienter skal behandlingen normalt fortsættes med den højest tolererbare dosis.

4.3 Kontraindikationer

Isotretinoin er kontraindiceret til kvinder, som er gravide eller ammer, (se afsnit 4.6 "Graviditet og amning").

Isotretinoin er kontraindiceret til fertile kvinder, medmindre alle forebyggende forholdsregler, beskrevet i Præventionsprogram, er opfyldt (se afsnit 4.4 "Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen").

Isotretinoin er også kontraindiceret til patienter

- Med leverinsufficiens
- Med stærkt forhøjede blodlipidværdier
- Med hypervitaminosis A
- Med overfølsomhed over for isotretinoin eller over for et eller flere af hjælpestofferne
- Som samtidigt behandles med tetracykliner (se afsnit 4.5 "Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion")

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Præventionsprogram

Dette lægemiddel er TERATOGENT

Isotretinoin er kontraindiceret til fertile kvinder medmindre alle følgende betingelser i Præventionsprogrammet er opfyldt:

- Kvinden skal have svær acne (som fx nodulær acne eller acne conglobata eller acne, som indebærer risiko for permanent ardannelse), som er resistent overfor adækvat standardbehandling med systemiske antibakterielle midler og lokal behandling (se afsnit 4.1 "Terapeutiske indikationer").
- Kvinden skal forstå den teratogene risiko.
- Kvinden skal forstå behovet for streng, månedlig kontrol.
- Kvinden skal forstå og acceptere behovet for at anvende sikker prævention uden afbrydelse i 1 måned før behandlingen påbegyndes, under hele behandlingen og i 1 måned efter, behandlingen er afsluttet. Der skal anvendes mindst én, helst to præventionsformer, som supplerer hinanden, inklusive en barrieremetode.
- Selv i tilfælde af amenorré skal kvinden følge hele anvisningen om sikker prævention.
- Kvinden skal være i stand til at overholde de nødvendige forholdsregler for sikker prævention.
- Kvinden skal have oplysning om og forstå de mulige konsekvenser af graviditet og behovet for hurtigt at søge læge, hvis der er risiko for graviditet.
- Kvinden skal forstå nødvendigheden og acceptere at få foretaget en graviditetstest før, behandlingen påbegyndes, under behandlingen og 5 uger efter behandlingens afslutning.

- Kvinden skal bekræfte, at hun har forstået risikoen og de nødvendige forsigtighedsregler, som er forbundet med anvendelsen af isotretinoin.

Disse forholdsregler gælder også kvinder, som ikke for øjeblikket er seksuelt aktive, medmindre receptudstederen mener, at der er overbevisende grunde, som tyder på, at der ikke er nogen graviditetsrisiko.

Receptudstederen skal sikre sig at:

- Patienten opfylder i, betingelserne for svangerskabsforebyggelse, som nævnt ovenfor, inklusive bekræftelse af, at patienten har forstået informationerne tilfredsstillende.
- Patienten, har godkendt de ovenfor nævnte betingelser.
- Patienten har anvendt mindst én, helst to sikre præventionsformer, inklusive en barriereform, i mindst 1 måned før behandlingens påbegyndelse og fortsætter med at anvende sikker prævention i hele behandlingsperioden og i mindst 1 måned efter behandlingens ophør.
- Der foreligger negative resultater fra graviditetstests foretaget før og under behandling samt 5 uger efter behandlingens ophør. Datoer og resultater af graviditetstestene skal dokumenteres.

Prævention

Kvindelige patienter skal have grundig information om svangerskabsforebyggelse og skal henvises til rådgivning om prævention, hvis de ikke anvender sikker prævention.

Som minimumskrav skal kvindelige patienter, som kan blive gravide, anvende mindst én sikker præventionsform. Helst skal de anvende to præventionsformer, som supplerer hinanden, inklusive en barriereform. Præventionen skal fortsættes i mindst 1 måned efter, at behandlingen med isotretinoin er ophørt, også hos patienter med amenorré.

Graviditetstest

I henhold til lokal praksis anbefales det, at der foretages en lægelig overvåget graviditetstest indenfor de første 3 dage af menstruationscyklus, med en minimumssensitivitet på 25 mIE/ml, som følger.

Før behandling startes:

For at udelukke muligheden af graviditet før behandlingen starter, anbefales det, at der initialt foretages en lægelig overvåget graviditetstest, og at datoen og resultatet for testen registreres. For patienter uden regelmæssig menstruation, skal tidspunktet for denne graviditetstest reflektere patientens seksuelle aktivitet og skal foretages ca. 3 uger efter, at patienten har haft ubeskyttet samleje. Receptudstederen bør undervise patienten i antikonception.

En lægeligt overvåget graviditetstest skal også foretages ved konsultationen, hvor isotretinoin udstedes eller i de sidste tre dage forud for receptudstedelsen, og den bør udsættes, indtil patienten har anvendt sikker prævention i mindst 1 måned. Testen skal sikre, at patienten ikke er gravid, når behandlingen med isotretinoin påbegyndes.

Kontrolbesøg

Kontrolbesøgene finder sted med 28 dages mellemrum. Behovet for at gentage de lægeligt overvågede graviditetstests hver måned vurderes i henhold til et lokal praksis, som skal indbefatte en vurdering af patientens seksuelle aktivitet og aktuelle menstruationssituation (abnorm menstruation, udeblevne perioder eller amenorré). Om nødvendigt skal graviditetstestene ved kontrolbesøgene foretages på dagen for receptudstedelsen eller på en af de forudgående tre dage.

Ved behandlingens afslutning

For at udelukke graviditet skal kvinder have foretaget en afsluttende graviditetstest fem uger efter behandlingens afslutning.

Restriktioner for receptudstedelse og udlevering

Recepter på isotretinoin til fertile kvinder skal begrænses til 30 dage behandling, og fortsættelse af behandlingen kræver en ny recept. Ideelt set, bør graviditetstest, udstedelse af recept samt udlevering

af isotretinoin foregå på samme dag. Udleveringen af isotretinoin skal finde sted senest maksimalt 7 dage efter receptens udstedelse.

Mandlige patienter

Der er ikke noget, der tyder på, at fertiliteten eller børnene til mandlige patienter vil blive påvirket, hvis de tager isotretinoin. Mandlige patienter skal dog mindes om, at de ikke må dele deres medicin med andre, specielt ikke med kvinder.

Andre forsigtighedsregler

Patienterne skal have besked om, at de aldrig må give denne medicin til andre, og at de skal aflevere al ubrugt medicin på apoteket ved behandlingens afslutning.

Patienterne må ikke afgive blod under behandlingen med isotretinoin eller i 1 måned efter behandlingens ophør på grund af den mulige risiko for fostret hos en gravid transfusionsrecipient.

Uddannelsesmateriale

For at hjælpe receptudstedere, apoteker og patienter med at undgå at fostre bliver udsat for isotretinoin, vil indehavere af markedsføringstilladelsen udfærdige undervisningsmateriale til indskærpelse af advarslerne om den teratogene risiko ved isotretinoin, rådgive om antikonception før behandlingen starter og rådgive om behovet for graviditetstestning.

Fuld patientinformation om den teratogene risiko og de strikte præventionsprocedurer, som angivet i Præventionsprogrammet, skal gives af lægen til alle patienter, både mandlige og kvindelige.

Psykkiske lidelser

Der er rapporteret om depression, psykotiske symptomer og i sjældne tilfælde selvmordsforsøg og selvmord hos patienter, som er behandlet med isotretinoin (se afsnit 4.8 "Bivirkninger"). Der skal iagttages særlig forsigtighed hos patienter med tidligere depression, og alle patienter bør kontrolleres for symptomer på depression og om nødvendigt henvises til passende behandling. Det er dog ikke sikkert, at afbrydelse af behandlingen med isotretinoin vil bedre symptomerne, og det kan derfor blive nødvendigt med yderligere psykiatrisk eller psykologisk udredning.

Sygdomme i hud og subkutane væv

Lejlighedsvis ses der akut eksacerbation af acne i den initiale periode, men den forsvinder under fortsat behandling, normalt inden for 7-10 dage, og kræver sædvanligvis ingen dosisjustering.

Udsættelse for stærkt sollys og ultraviolet lys bør undgås. Om nødvendigt bør der anvendes et solbeskyttelsespræparat med en beskyttelsesfaktor på mindst 15.

Aggressiv kemisk dermabrasion og laserbehandling af huden bør undgås under behandling med isotretinoin og i 5-6 måneder efter endt behandling på grund af risiko for hypertrofiske ar i atypiske områder og mere sjældent post-inflammatorisk hyper- eller hypopigmentering i de behandlede områder. Voksepilation bør undgås hos patienter i behandling med isotretinoin i mindst 6 måneder efter endt behandling på grund af risiko for epidermal afskalning.

Samtidig administration af isotretinoin og lokale keratolytika eller acnemidler med exfoliativ virkning bør undgås, da lokalirritationen kan øges.

Patienterne skal rådes til at anvende en fugtighedssalve eller creme samt en læbepomade fra behandlingens start, da isotretinoin kan forårsage tørhed af hud og læber.

Øjensygdomme

Tørhed af øjnene, korneal uklarhed, nedsat nattesyn og keratitis forsvinder sædvanligvis efter afbrydelse af behandlingen. Tørhed af øjnene kan forebygges ved anvendelse af en mild øjensalve eller ved drypning med kunstig tårevæske. Der kan optræde intolerans overfor kontaktlinser, hvilket kan nødvendiggøre, at patienterne bruger briller under behandlingen.

Der er også rapporteret om nedsat nattesyn, som hos nogle patienter startede pludseligt (se afsnit 4.7 "Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner"). Patienter, som får synsforstyrrelser, skal henvises til øjenlæge. Det kan blive nødvendigt at stoppe behandlingen med isotretinoin.

Sygdomme i bevægeapparatet, bindevæv og knogler

Der er rapporteret om myalgier, artralgi og forhøjede kreatininfosfokinase-værdier i serum hos patienter, der fik isotretinoin, specielt hos patienter, som er meget fysisk aktive (se afsnit 4.8 "Bivirkninger").

Efter flere års indtagelse af meget høje doser i forbindelse med behandling af keratiniserende sygdomme er der indtruffet knogleændringer, inklusive præmatur epifyselukning, hyperostosis og forkalkning af sener og ligamenter. Dosis, behandlingsvarighed og total kumulativ dosis hos disse patienter overskred i almindelighed langt de doser, som anbefales til behandling af acne.

Benign intrakranial hypertension

Der er rapporteret om tilfælde af benign intrakranial hypertension, af hvilke nogle involverede samtidig anvendelse af tetracykliner (se afsnit 4.3 "Kontraindikationer" og 4.5 "Interaktioner med andre lægemidler og andre former for interaktion"). Symptomerne på benign intrakranial hypertension omfatter hovedpine, kvalme og opkastning samt synsforstyrrelser og papilødem. Patienter, som får benign intrakranial hypertension skal straks ophøre behandlingen med isotretinoin.

Sygdomme i lever og galde

Leverenzymene bør kontrolleres før og 1 måned efter påbegyndelse af behandling og derefter hver 3. måned, medmindre det bliver klinisk nødvendigt med hyppigere kontrol. Der er rapporteret om transitoriske og reversible stigninger af levertransaminaser. I mange tilfælde har stigningerne været indenfor referenceområdet, og værdierne er vendt tilbage til udgangsværdierne under behandlingen. Hvis der kommer persisterende, klinisk relevante stigninger af transaminaserne, bør det overvejes at reducere dosis eller stoppe behandlingen.

Nyreinsufficiens

Nyreinsufficiens og nyresvigt påvirker ikke isotretinoin's farmakokinetik. Isotretinoin kan derfor gives til patienter med nyreinsufficiens. Det anbefales dog, at patienterne starter med en lav dosis og titreres op til maksimal tolereret dosis (se afsnit 4.2 "Dosering og indgivelsesmåde").

Lipidstofskiftet

Serumlipider (fasteværdier) bør kontrolleres før og 1 måned efter påbegyndelse af behandling og derefter hver 3. måned, medmindre det bliver nødvendigt med hyppigere kontrol. Forhøjede serumlipidværdier normaliseres sædvanligvis ved reduktion af dosis eller ved afbrydelse af behandlingen og kan også respondere på ændringer i kosten.

Isotretinoin er blevet associeret med forhøjede plasmatriglycerid niveauer. Isotretinoin behandling bør afsluttes, hvis hypertriglyceridæmien ikke kan kontrolleres på et acceptabelt niveau eller hvis symptomerne på pancreatitis opstår (se afsnit 4.8. "Bivirkninger"). Niveauer over 800 mg/dl eller 9 mmol/l er nogle gange blevet associeret med akut pancreatitis, som kan være fatal.

Gastrointestinale lidelser

Isotretinoin er blevet associeret med inflammatorisk tarmsygdom (inklusive lokalt forekommende ileitis) hos patienter, som ikke tidligere har lidt af gastrointestinale sygdomme. Patienter, som oplever alvorlig (blødende) diarré, skal ophøre isotretinoin behandling med det samme.

Lidelser i immunsystemet

Anafylaktiske reaktioner er sjældent rapporteret. I enkelte tilfælde er det set efter topikal anvendelse af retinoider. Allergiske kutane reaktioner er rapporteret enkelte gange. Alvorlige tilfælde af allergisk vaskulitis, ofte med purpura (blodudtrædninger) på ekstremiteterne og ekstrakutan involvering er blevet rapporteret. Alvorlige allergiske reaktioner nødvendiggør afbrydelse af behandlingen og nøje overvågning.

Højrisiko-patienter

Det kan være nødvendigt med hyppigere kontrol af serumlipider og/eller blodglukose hos patienter med diabetes, adipositas, alkoholisme eller sygdomme i lipidstofskiftet, som får behandling med isotretinoin. Under behandling med isotretinoin er der rapporteret om forhøjet fastende blodglukose, og der er diagnosticeret nye tilfælde af diabetes.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Patienterne må ikke tage vitamin A som ledsagende medicin på grund af risikoen for at udvikle hypervitaminosis A.

Der er rapporteret om tilfælde af benign intrakranial hypertension (pseudotumor cerebri) efter samtidig behandling med isotretinoin og tetracykliner. Samtidig behandling med tetracykliner skal derfor undgås (se afsnit 4.3 “Kontraindikationer” og afsnit 4.4 “Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen”).

4.6 Graviditet og amning

Graviditet er en absolut kontraindikation for behandling med isotretinoin (se afsnit 4.3 “Kontraindikationer”). Hvis der på trods af disse forsigtighedsregler indtræffer graviditet under behandlingen med isotretinoin eller i den efterfølgende måned, er der stor risiko for meget alvorlige misdannelser af fostret.

De føtale misdannelser efter eksponering for isotretinoin omfatter abnormaliteter i centralnervesystemet (hydrocephalus, cerebellare misdannelser/abnormaliteter, microcephali), deformitet af ansigtet, ganespalte, abnormaliteter af ydre øre (fravær af ydre øre, små eller fraværende eksterne auditive kanaler), øjeabnormaliteter (microphthalmia), kardiovaskulære abnormaliteter (conotruncale misdannelser som fx Steno-Fallot's tetrade, ændringer af de store kar, septumdefekter), abnormaliteter af thymus og parathyroideae. Der er også en forhøjet hyppighed af spontan abort.

Hvis der indtræffer graviditet hos en kvinde, som behandles med isotretinoin, skal behandlingen stoppes, og patienten skal henvises til en læge, der er specialist eller har erfaring med teratologi med henblik på evaluering og råd.

Amning:

Da isotretinoin er stærkt lipofilt, er det meget sandsynligt, at lægemidlet passerer over i human mælk. På grund af risikoen for bivirkninger hos moderen og det eksponerede barn, er anvendelse af isotretinoin kontraindiceret til ammende mødre.

4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Under behandling med isotretinoin er der indtruffet flere tilfælde af nedsat nattesyn, som i sjældne tilfælde har persisteret efter behandlingen (se afsnit 4.4 “Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen” og afsnit 4.8 “Bivirkninger”). På grund af pludselig indsættelse hos nogle patienter skal patienterne oplyses om dette potentielle problem og tilrådes at være forsigtige, når de fører motorkøretøj eller betjener maskiner.

4.8 Bivirkninger

Følgende symptomer på hypervitaminosis A er de mest almindeligt rapporterede bivirkninger af isotretinoin: tørhed af slimhinderne fx af læberne, cheilitis, næseslimhinden, epistaxis, øjnene, konjunktivitis og tørhed af huden. Nogle af bivirkningerne forbundet med anvendelsen af isotretinoin er dosisafhængige. Bivirkningerne er generelt reversible efter ændring af dosis eller afbrydelse af behandlingen. Nogle bivirkninger kan dog persistere efter behandlingen er ophørt.

<i>Infektioner og infestationer:</i>	
Meget sjælden ($\leq 1/10\ 000$):	Grampositive (mucokutane) bakterielle infektioner
<i>Sygdomme i blod- og lymfe:</i>	
Meget almindelig ($\geq 1/10$):	Anæmi, øget sedimentationshastighed af røde blodlegemer, trombocytopeni, trombocytose
Almindelig ($\geq 1/100$, $< 1/10$):	Neutropeni
Meget sjælden ($\leq 1/10\ 000$):	Lymfadenopati
<i>Lidelser i immunsystemet:</i>	
Sjælden ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$):	Allergiske reaktioner i huden, allergisk hudreaktion, anafylaktiske reaktioner, hypersensitivitet
<i>Metaboliske og ernæringsmæssige lidelser</i>	
Meget sjælden ($\leq 1/10\ 000$):	Diabetes mellitus, hyperurikæmi
<i>Psykiatriske lidelser:</i>	
Sjælden ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$):	Depression
Meget sjælden ($\leq 1/10\ 000$):	Abnorm adfærd, psykotisk sygdom, selvmordsforsøg, selvmord
<i>Lidelser i det centrale og perifere nervesystem</i>	
Almindelig ($\geq 1/100$, $< 1/10$):	Hovedpine
Meget sjælden ($\leq 1/10\ 000$):	Benign intrakranial hypertension, kramper, omtågethed
<i>Lidelser i øjne:</i>	
Meget almindelig ($\geq 1/10$):	Blepharitis, conjunctivitis, tørhed af øjnene, irritation af øjnene
Meget sjælden ($\leq 1/10\ 000$):	Sløret syn, katarakt, farveblindhed (farvesynsforstyrrelser), intolerans overfor kontaktlinser, korneal uklarhed, nedsat nattesyn, keratitis, papilødem (som tegn på benign hintercranial hypertension), fotofobi
<i>Lidelser i øre:</i>	
Meget sjælden ($\leq 1/10\ 000$):	Nedsat hørelse
<i>Vaskulære lidelser::</i>	
Meget sjælden ($\leq 1/10\ 000$):	Vaskulitis (f.eks Wegener's granulomatose, allergisk vaskulitis)
<i>Respiratoriske lidelser, lidelser i thorax og mediastinum:</i>	
Almindelig ($\geq 1/100$, $< 1/10$):	Epistaxis, tørhed af næsen, Nasofaryngitis
Meget sjælden ($\leq 1/10\ 000$):	Bronkospasmer (specielt hos patienter med astma), hæshed
<i>Gastrointestinale sygdomme:</i>	
Meget sjælden ($\leq 1/10\ 000$):	Colitis, ileitis, tørhed i halsen, gastrointestinal hæmoragi, hæmoragisk diarré og inflammatorisk tarmsygdom, kvalme, pancreatitis (se afsnit 4.4 "Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen")
<i>Lever-og galdevejslidelser:</i>	
Meget almindelig ($\geq 1/10$):	Stigning af transaminaser (se afsnit 4.4 "Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen")
Meget sjælden ($\leq 1/10\ 000$):	Hepatitis
<i>Dermatologiske lidelser:</i>	
Meget almindelig ($\geq 1/10$):	Cheilitis, dermatitis, tørhed af huden, lokaliseret exfoliation, pruritus, erytematøst udslæt, hudskørhed (risiko for friktionstraume)
Sjælden ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$):	Alopeci
Meget sjælden ($\leq 1/10\ 000$):	Acne fulminans, Forværring af acne (opblussen af acne), erytem (facial), eksantem, hårsygdomme, hirsutisme, negledystrofi, paronychia, fotosensitivitetsreaktion, pyogent granulom, hyperpigmentering af huden, øget svedtendens
<i>Muskuloskeletale-, bindevævs-og knoglelidelser:</i>	
Meget almindelig ($\geq 1/10$):	Artralgi, myalgi, rygsmerter (særligt hos yngre patienter)
Meget sjælden ($\leq 1/10\ 000$):	Arthritis, calcinosis (forkalkninger af ligamenter og sener), epifyse præmatur fusion, exostosis, (hyperostosis), nedsat knogletæthed,

	tendonitis
<i>Lidelser i nyre og urinveje:</i>	
Meget sjælden ($\leq 1/10\ 000$):	Glomerulonefritis
<i>Generelle symptomer og forstyrrelser ved applikationssted:</i>	
Meget sjælden ($\leq 1/10\ 000$):	Øget dannelse af granulationsvæv, utilpashed
<i>Undersøgelser:</i>	
Meget almindelig ($\geq 1/10$):	Forhøjede triglycerider i blodet, nedsat højdensitetslipoprotein
Almindelig ($\geq 1/100$, $< 1/10$):	Forhøjet kolesterol i blodet, forhøjet blodglukose, hæmaturi, proteinuri,
Meget sjælden ($\leq 1/10\ 000$):	Forhøjet kreatininfosfokinase i blodet

Bivirkningsincidensen blev beregnet på grundlag af de samlede resultater fra de kliniske studier, som omfattede 824 patienter og fra data indsamlet efter markedsføringen.

4.9 Overdosering

Isotretinoin er et derivat af vitamin A. Selvom den akutte toksicitet af isotretinoin er lav, kan der, i tilfælde af overdosering som følge af uheld, optræde symptomer på hypervitaminosis A. Symptomerne på akut vitamin A toksicitet omfatter hovedpine, kvalme eller opkastning, omtågethed, irritabilitet og pruritus. Tegn og symptomer på overdosering som følge af uheld eller forsætlig overdosering med isotretinoin er formentlig de samme. Det kan forventes, at symptomerne er reversible og forsvinder uden behov for behandling.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Acnepræparater til systemisk anvendelse

ATC-kode: D10BA01

Virkningsmekanisme

Isotretinoin, er en stereoisomer af all-trans retinoinsyre (tretinoin). Den nøjagtige virkningsmekanisme af isotretinoin er ikke fuldt klarlagt, men det er vist, at den observerede bedring af det kliniske billede ved svær acne er relateret til hæmning af talgkirtelaktivitet og en histologisk påvist reduktion af størrelsen af talgkirtler. Det er desuden påvist, at isotretinoin har en antiinflammatorisk effekt i huden.

Effekt

Forøget horn dannelse af talgkirtlens epitel medfører spredning af corneocytter i udførselsgangen og tilstopning med keratin og overskudstal. Dette efterfølges af dannelsen af en komedon og til sidst af inflammatoriske læsioner. Isotretinoin hæmmer proliferationen af sebocytter og virker på acne ved at reetablere differentiationsprogrammet. Sebum er hovedsubstratet for væksten af *Propionibacterium acnes*, så nedsat talgproduktion hæmmer den bakterielle kolonisering af udførselsgangen.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Absorptionen af isotretinoin fra mave-tarmkanalen varierer og er dosis-lineær indenfor det terapeutiske område. Den absolutte biotilgængelighed kendes ikke, da stoffet ikke kan gives intravenøst til mennesker, men ekstrapolation fra forsøg på hunde tyder på en ret lav og variabel systemisk biotilgængelighed. Sammenlignet med faste fordobles biotilgængeligheden, når isotretinoin tages med føde.

Distribution

Isotretinoin bindes i stor udstrækning til plasmaproteiner, hovedsageligt albumin (99,9 %). Distributionsvolumen for isotretinoin kendes ikke hos mennesker, da isotretinoin ikke findes i intravenøs form til mennesker. Der er kun lidt information tilgængelig vedrørende distributionen af isotretinoin ind i væv. Koncentrationen af isotretinoin i epidermis er kun det halve af koncentrationen i serum. Plasmakoncentrationen af isotretinoin er ca. 1,7 gange højere end i fuldblod på grund af dårlig penetration af isotretinoin ind i røde blodlegemer.

Metabolisme

Efter oral administration af isotretinoin er der identificeret tre hovedmetabolitter i plasma: 4-oxo-isotretinoin, tretinoin (all-transretinoinsyre) og 4-oxo-tretinoin. Metabolitterne har vist biologisk aktivitet i flere *in-vitro* tests. 4-oxo-isotretinoin har i et klinisk studie vist sig at bidrage signifikant til isotretinoins aktivitet (reduktion af sebumekskretionsraten til trods for manglende effekt på plasmakoncentrationerne af isotretinoin og tretinoin). Andre mindre metabolitter indbefatter glukuronidkonjugater. Hovedmetabolitten er 4-oxo-isotretinoin, hvis plasmakoncentrationer i steady-state er 2,5 gange højere end moderstoffets.

Isotretinoin og tretinoin (all-transretinoinsyre) metaboliseres reversibelt til hinanden (interkonverteres), og tretinoins metabolisme er derfor bundet sammen med isotretinoins. Det er beregnet, at 20 – 30 % af en isotretinoindosis metaboliseres ved isomerisation.

Enterohepatisk cirkulation kan spille en vigtig rolle i isotretinoins farmakokinetik hos mennesker. Metabolismestudier *in vitro* har vist, at flere CYP-enzymers er involveret i isotretinoins omdannelse til 4-oxo-isotretinoin og tretinoin. Der er ikke en bestemt isoform, som har en dominerende rolle. Isotretinoin og dets metabolitter påvirker ikke CYP aktiviteten signifikant.

Elimination

Efter oral administration af radioaktivt mærket isotretinoin genfandtes omtrent lige store fraktioner af dosis i urin og fæces. Efter oral administration af isotretinoin til patienter med acne er den terminale eliminationshalveringstid af uomdannet lægemiddel i gennemsnit 19 timer. Den terminale eliminationshalveringstid af 4-oxo-isotretinoin er længere, gennemsnitlig 29 timer.

Isotretinoin er et fysiologisk retinoid, og der opnås endogene retinoidkoncentrationer ca. to uger efter afslutningen af behandling med isotretinoin.

Farmakokinetik hos specielle populationer

Da isotretinoin er kontraindiceret til patienter med leverinsufficiens, er der begrænset information om isotretinoins farmakokinetik hos denne patientpopulation. Nyreinsufficiens nedsætter ikke plasmaclearance af isotretinoin eller 4-oxo-isotretinoin signifikant.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Akut toksicitet

Isotretinoins akutte orale toksicitet blev bestemt hos forskellige dyrearter. LD50 er ca. 2000 mg/kg hos kaniner, ca. 3000 mg/kg hos mus og over 4000 mg/kg hos rotter.

Kronisk toksicitet

Et langtidsstudie hos rotter over 2 år (isotretinoindosis: 2, 8 og 32 mg/kg/dag) gav holdepunkter for partielt hårtab og forhøjede plasmatriglycerider i højdosigrupperne. Isotretinoins bivirkningsprofil hos gnave minder således meget om den for vitamin A, men omfatter ikke de massive vævs- og organforkalkninger, som ses med vitamin A hos rotter.

Alle observerede bivirkninger af hypervitaminosis A syndromet var spontant reversible efter ophør med isotretinoin. Selv forsøgsdyr i dårlig almentilstand kom sig for det meste i løbet af 1-2 uger.

Teratogenicitet

Som for andre derivater af vitamin A er det vist, at isotretinoin er teratogent og embryotoksisk i dyreforsøg.

På grund af isotretinoin's teratogene potentiale, har administration til fertile kvinder terapeutiske konsekvenser (se afsnit 4.3 Kontraindikationer, afsnit 4.4 "Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen" og afsnit 4.6 "Graviditet og amning").

Fertilitet

I terapeutiske doser påvirker isotretinoin ikke sædcellers antal, motilitet og morfologi, og mænd, som har taget isotretinoin, har ingen skadelig indvirkning på dannelsen og udviklingen af fostret.

Mutagenicitet

I dyreforsøg var isotretinoin ikke mutagent eller carcinogent, hverken *in vitro* eller *in vivo*.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjælpestoffer

(Se annex 1 – implementeres nationalt)

6.2 Uforligeligheder

Ingen

6.3 Opbevaringstid

<3 år><26 måneder>

(Implementeres nationalt)

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Må ikke opbevares over 25°C.

<Opbevar kapslerne i blisterne og opbevar blisterne i den ydre karton for at beskytte dem mod lys og fugtighed.>

(Se annex 1 – implementeres nationalt)

6.5 Emballage (art og indhold)

(Se annex 1 – implementeres nationalt)

Det er ikke alle pakningsstørrelser, som er markedsført.

6.6 Eventuelle instruktioner vedrørende anvendelse og håndtering <samt bortskaffelse>

Ingen særlige forholdsregler.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

(Se annex 1 – implementeres nationalt)

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

9. DATO FOR FØRSTE TILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN