

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Isotretinoïne SUN 10 mg, zachte capsules

Isotretinoïne SUN 20 mg, zachte capsules

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Isotretinoïne SUN 10 mg:

Elke zachte capsule bevat 10 mg isotretinoïne.

Isotretinoïne SUN 20 mg:

Elke zachte capsule bevat 20 mg isotretinoïne.

Hulpstoffen met bekend effect:

Bevat sojaboonolie (geraffineerd, gehard).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Zachte capsule

Isotretinoïne SUN 10 mg zachte capsules zijn ovale, lichtroze gekleurde, ondoorzichtige zachte gelatinecapsules circa $9,30 \pm 0,5$ mm lang en $6,60 \pm 0,5$ mm breed, die een oranje-geel gekleurde olieachtige suspensie bevatten.

Isotretinoïne SUN 20 mg zachte capsules zijn ovale, oranje tot rood-oranje gekleurde, ondoorzichtige zachte gelatinecapsules circa $13,20 \pm 0,5$ mm lang en $7,80 \pm 0,5$ mm breed, die een oranje-geel gekleurde olieachtige suspensie bevatten.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Ernstige vormen van acne (zoals nodulaire acne of acne conglobata of acne met het risico van blijvende littekens) die resistent zijn voor een adequate kuur met een standaardtherapie met systemische antibiotica en topische behandeling.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Isotretinoïne mag alleen worden voorgeschreven door of onder supervisie van artsen die ervaring hebben met het gebruik van systemische retinoïden bij de behandeling van ernstige acne en die volledig op de hoogte zijn van de risico's van een therapie met isotretinoïne en de vereiste controles.

Pediatrische patiënten

Isotretinoïne SUN is niet geïndiceerd voor de behandeling van prepuberale acne en het wordt niet aanbevolen bij patiënten jonger dan 12 jaar door gebrek aan informatie over werkzaamheid en veiligheid.

Volwassenen inclusief adolescenten en ouderen

De therapie met isotretinoïne moet worden begonnen met een dosering van 0,5 mg/kg/dag. De therapeutische respons op isotretinoïne en sommige bijwerkingen zijn dosisafhankelijk en variëren per patiënt. Dit maakt een individuele dosisaanpassing tijdens de therapie noodzakelijk. Bij de meeste patiënten varieert de dosering van 0,5 tot 1 mg/kg per dag.

Remissie op de lange termijn en de mate van recidive zijn nauwer gerelateerd aan de totale toegediende dosering dan aan de therapieduur of de dagelijkse dosering. Het is aangetoond dat geen substantieel beter resultaat is te verwachten als de cumulatieve dosis hoger is dan 120 - 150 mg/kg. De behandelingsduur is afhankelijk van de individuele dagelijkse dosering. Een behandelingskuur van 16 – 24 weken is normaliter voldoende om remissie te bereiken.

Bij het merendeel van de patiënten verdwijnt de acne na één kuur volledig. In geval van een duidelijk recidive dient een nieuwe kuur met isotretinoïne overwogen te worden met dezelfde dagelijkse doseringen cumulatieve behandelingsdosis. Na het staken van de therapie kan er tot 8 weken een verdere verbetering worden waargenomen; een verdere behandeling komt pas in aanmerking als deze periode ten minste verstreken is.

Patiënten met ernstige nierinsufficiëntie

Bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie dient de behandeling met een lagere dosering (bijvoorbeeld 10 mg/dag) te worden gestart. Daarna dient de dosering verhoogd te worden tot 1 mg/kg/dag of totdat de patiënt de maximaal te verdragen dosering heeft bereikt (zie rubriek 4.4).

Patiënten met intolerantie

Bij patiënten met een ernstige intolerantie voor de aanbevolen dosis, kan de behandeling worden voortgezet met een lagere dosis hetgeen wel tot gevolg heeft dat de therapie langer duurt en er een hoger risico van recidive bestaat. Om bij deze patiënten voor zover mogelijk het maximale effect te behalen, dient de behandeling te worden voortgezet met de hoogst te verdragen dosis.

Wijze van toediening

Isotretinoïne is voor oraal gebruik.

De capsules dienen één- of tweemaal per dag met voedsel te worden ingenomen. De capsule niet kauwen.

4.3 Contra-indicaties

Isotretinoïne is gecontra-indiceerd bij vrouwen die zwanger zijn of borstvoeding geven (zie rubriek 4.6).

Isotretinoïne is gecontra-indiceerd bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd, tenzij aan alle voorwaarden van het Programma ter voorkoming van zwangerschap wordt voldaan (zie rubriek 4.4).

Isotretinoïne is ook gecontra-indiceerd bij patiënten met een overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen. Isotretinoïne SUN bevat

sojaboonolie, gedeeltelijk gehydrogeneerde sojaboon-olie en gehydrogeneerde sojaboon-olie. Isotretinoïne SUN is daarom gecontra-indiceerd bij patiënten die allergisch zijn voor pinda's of soja.

Isotretinoïne is ook gecontra-indiceerd bij patiënten

- met leverinsufficiëntie,
- met sterk verhoogde lipidenspiegels in het bloed,
- met hypervitaminose A,
- die gelijktijdig behandeld worden met tetracyclinen (zie rubriek 4.5).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Teratogene effecten

Isotretinoïne SUN heeft een sterk teratogeen effect bij de mens wat zeer vaak ernstige en levensbedreigende congenitale afwijkingen kan veroorzaken.

Isotretinoïne SUN is strikt gecontra-indiceerd bij:

- zwangere vrouwen,
- vrouwen in de vruchtbare leeftijd, tenzij aan alle volgende voorwaarden van het Programma ter voorkoming van zwangerschap wordt voldaan.

Programma ter voorkoming van zwangerschap

Dit geneesmiddel is TERATOGEEN.

Isotretinoïne is gecontra-indiceerd bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd tenzij aan alle volgende voorwaarden van het Programma ter voorkoming van zwangerschap wordt voldaan:

- Zij moet lijden aan ernstige acne (zoals nodulaire acne of acne conglobata of acne met het risico van blijvende littekens) die resistent is voor een adequate kuur met een standaardtherapie met systemische antibiotica en topische behandeling (zie rubriek 4.1 "Therapeutische indicaties").
- Een mogelijke zwangerschap moet worden onderzocht bij alle vrouwelijke patiënten.
- Zij begrijpt het teratogene risico.
- Zij begrijpt de noodzaak van een strikte maandelijks terugkerende controle.
- Zij begrijpt de noodzaak van en accepteert effectieve anticonceptie die zonder onderbreking wordt toegepast 1 maand voorafgaand aan de behandeling, tijdens de behandeling en gedurende 1 maand na beëindiging van de behandeling. Er dient ten minste één zeer effectieve anticonceptiemethode (dat wil zeggen een gebruikeronafhankelijke methode), of twee elkaar aanvullende gebruiker-afhankelijke anticonceptiemethoden te worden toegepast.
- Wanneer de anticonceptiemethode wordt gekozen, moeten de individuele omstandigheden per geval worden geëvalueerd. Hierbij moet de patiënt worden betrokken om zo haar betrokkenheid en therapietrouw te garanderen.
- Ook in geval van amenorroe moet zij alle adviezen aangaande anticonceptie opvolgen.
- Zij is geïnformeerd over en begrijpt de mogelijke consequenties van zwangerschap en de noodzaak om snel een dokter te raadplegen als er risico van zwangerschap bestaat of zij zwanger is.
- Zij begrijpt de noodzaak van en accepteert het ondergaan van een zwangerschapstest voorafgaand aan en tijdens de behandeling en 1 maand na beëindiging van de behandeling.
- Zij heeft verklaard dat ze de gevaren en de noodzakelijke voorzorgen samenhangend met het gebruik van isotretinoïne heeft begrepen.

Deze voorwaarden betreffen ook vrouwen die momenteel seksueel niet actief zijn tenzij de voorschrijver duidelijke redenen heeft die er op wijzen dat er geen zwangerschapsrisico bestaat.

De voorschrijver moet zich ervan overtuigen dat:

- De patiënte voldoet aan de eisen van het bovengenoemde Programma ter voorkoming van zwangerschap waaronder een bevestiging dat ze over voldoende begripsvermogen beschikt.
- De patiënte de hierboven vermelde voorwaarden accepteert.
- De patiënte begrijpt dat zij op een consequente en correcte wijze één zeer effectieve anticonceptiemethode (dat wil zeggen een gebruikeronafhankelijke methode), of twee elkaar aanvullende gebruikerafhankelijke anticonceptiemethoden moet gebruiken, gedurende tenminste 1 maand voorafgaand aan de behandeling en dat effectieve anticonceptie voortgezet moet worden tijdens de behandeling en gedurende tenminste 1 maand na beëindiging van de behandeling.
- De zwangerschapstesten moeten negatief zijn voorafgaand aan en tijdens de behandeling, en 1 maand na beëindiging van de behandeling. De data en de uitkomsten van de zwangerschapstesten dienen te worden vastgelegd.

Als een zwangerschap voorkomt bij een vrouw die wordt behandeld met isotretinoïne, dan moet de behandeling gestaakt worden. De patiënt moet voor evaluatie en advies worden doorverwezen naar een arts gespecialiseerd in of ervaring met teratologie.

Als een zwangerschap voorkomt na het beëindigen van de behandeling, dan blijft er een risico op ernstige foetale malformaties aanwezig. Dit risico blijft bestaan totdat het middel volledig is geëlimineerd, wat 1 maand na het beëindigen van de behandeling is.

Anticonceptie

Vrouwelijke patiënten moeten voorzien worden van begrijpelijke informatie over zwangerschapspreventie en ze moeten verwezen worden voor anticonceptie-advies als ze nog geen effectieve anticonceptie toepassen. Als de voorschrijvende arts niet in staat is deze informatie te geven, moet de patiënt worden doorverwezen naar een gespecialiseerde arts.

Bij vrouwen die mogelijk het risico lopen zwanger te raken, is een minimum vereiste dat ze ten minste één zeer effectieve anticonceptiemethode toepassen (dat wil zeggen een gebruikeronafhankelijke methode), of twee elkaar aanvullende gebruikerafhankelijke anticonceptiemethoden. De anticonceptie moet gedurende ten minste 1 maand voor, tijdens en 1 maand na beëindiging van de behandeling met isotretinoïne worden voortgezet, zelfs bij patiënten met amenorroe.

Wanneer de anticonceptiemethode wordt gekozen, moeten de individuele omstandigheden per geval worden geëvalueerd. Hierbij moet de patiënt worden betrokken om zo haar betrokkenheid en therapietrouw te garanderen.

Zwangerschapstest

In overeenstemming met de lokale praktijk wordt aanbevolen zwangerschapstesten met een minimum gevoeligheid van 25 mIU/ml onder medische supervisie als volgt uit te voeren:

Voorafgaand aan de behandeling

Het wordt aanbevolen om ten minste 1 maand na het starten van de anticonceptie en kort (bij voorkeur enkele dagen) voor de eerste inname onder medische supervisie een zwangerschapstest uit te voeren. Deze test moet zekerheid geven dat de patiënte niet zwanger is wanneer de behandeling met Isotretinoïne SUN begint.

Vervolgconsulten

Vervolgconsulten dienen met regelmaat te worden gehouden, bij voorkeur op maandelijkse basis. Overeenkomstig de lokale praktijk dient te worden bepaald of een onder medische supervisie

herhaalde zwangerschapstest elke maand nodig is waarbij de seksuele activiteit en het recente menstruele verleden (abnormale menstruatie, overgeslagen menstruaties of amenorroe) van de patiënte in aanmerking dienen te worden genomen. Waar geïndiceerd, dient elke volgende zwangerschapstest op de dag van het consult of maximaal drie dagen voorafgaand aan dit bezoek te worden uitgevoerd.

Einde van de behandeling

Een maand na het beëindigen van de behandeling dient de vrouw een laatste zwangerschapstest te ondergaan om zwangerschap uit te sluiten.

Beperkingen bij het voorschrijven en leveren

Voorschriften met Isotretinoïne SUN voor vrouwen in de vruchtbare leeftijd dienen tot 30 dagen beperkt te blijven zodat regelmatige controles kunnen worden uitgevoerd, waaronder zwangerschapstesten en monitoring. Bij voorkeur dient de zwangerschapstest, het voorschrijven en het leveren van Isotretinoïne SUN op dezelfde dag plaats te vinden. Isotretinoïne dient binnen maximaal 7 dagen na het voorschrijven te worden verstrekt.

Deze maandelijkse controle zorgt ervoor dat er regelmatig een zwangerschapstest en monitoring plaatsvindt en dat de patiënte niet zwanger is voordat zij een volgende cyclus met geneesmiddelen start.

Mannelijke patiënten

De beschikbare gegevens suggereren dat de mate van maternale blootstelling aan sperma van patiënten die Isotretinoïne SUN gebruiken te klein is om geassocieerd te worden met de teratogene effecten van Isotretinoïne SUN.

Mannelijke patiënten moeten er aan herinnerd worden, dat zij hun medicatie niet aan anderen mogen geven, vooral niet aan vrouwen.

Aanvullende voorzorgen

Patiënten moeten erop gewezen worden dat ze dit geneesmiddel nooit mogen doorgeven aan anderen en dat ze niet gebruikte capsules aan het eind van de behandeling bij de apotheek inleveren.

Patiënten mogen geen bloed geven tijdens de behandeling en gedurende 1 maand na het stoppen van de behandeling vanwege het potentiële risico voor de foetus van een zwangere vrouw die transfusie krijgt.

Educatiemateriaal

Om de voorschrijvende artsen, apothekers en patiënten te helpen om blootstelling van de foetus aan isotretinoïne te voorkomen, zorgt de registratiehouder voor voorlichtingsmaterialen om van de waarschuwingen over de teratogenese van isotretinoïne, te benadrukken, om advies te geven over anticonceptie voordat de behandeling begint en om de noodzaak van zwangerschapstesten uit te leggen.

Alle patiënten, zowel mannelijke als vrouwelijke, dienen door de arts volledig geïnformeerd te worden over het teratogene risico en over het strikt naleven van maatregelen ter voorkoming van zwangerschap zoals omschreven in het Programma ter voorkoming van zwangerschap.

Psychische stoornissen

Depressie, verergering van depressie, angst, agressieve neigingen, stemmingswisselingen, psychotische symptomen en zeer zelden zelfmoordneiging, zelfmoordpogingen en zelfmoord zijn gemeld bij met isotretinoïne behandelde patiënten (zie rubriek 4.8). Bijzondere aandacht dient te

worden besteed aan patiënten met een voorgeschiedenis van depressie en alle patiënten dienen gecontroleerd te worden op symptomen van depressie en, indien noodzakelijk, verwezen te worden voor een passende therapie. Stoppen met de behandeling van isotretinoïne kan echter onvoldoende zijn om de symptomen te verminderen en daarom kan een verdere psychiatrische of psychologische evaluatie nodig zijn.

Signalering van verslechtering van de geestelijke toestand door familie of vrienden kan nuttig zijn.

Aandoeningen van huid of onderhuid

In de beginfase van de therapie wordt nu en dan een acute exacerbatie van de acne waargenomen maar deze neemt gewoonlijk binnen 7-10 dagen af bij voortgezette therapie en aanpassing van de dosering is meestal niet vereist.

Blootstelling aan intens zonlicht of UV-straling dient vermeden te worden. Zo nodig dient een zonnebrandmiddel met een hoge beschermingsfactor (SPF 15 of hoger) gebruikt te worden.

Agressieve chemische dermabrasie en huidlaserbehandeling dienen bij patiënten die behandeld worden met isotretinoïne en gedurende een periode van 5 tot 6 maanden na de behandeling te worden vermeden vanwege het risico van hypertrofische littekenvorming op atypische plaatsen en zeldzamer postinflammatoire hyper- of hypopigmentatie op de behandelde gebieden. Wasepilatie dient bij patiënten die isotretinoïne gebruiken en ten minste gedurende een periode van 6 maanden na de behandeling te worden vermeden vanwege het risico van epidermolyse.

Gelijktijdige toediening van isotretinoïne en topische keratolytische of exfoliatieve anti-acnemiddelen dient vermeden te worden omdat lokale irritatie kan toenemen (zie rubriek 4.5).

De patiënten dient aangeraden te worden vanaf het begin van de behandeling een vochtinbrengende zalf of crème en een balsem voor de lippen te gebruiken omdat isotretinoïne waarschijnlijk droogheid van huid en lippen veroorzaakt.

Ernstige huidreacties (bijvoorbeeld erythema multiforme (EM), Stevens-Johnson syndroom (SJS) en toxische epidermale necrolyse (TEN)) die geassocieerd zijn met het gebruik van isotretinoïne zijn gemeld. Omdat het moeilijk kan zijn om deze bijwerkingen te onderscheiden van andere huidreacties die kunnen optreden (zie rubriek 4.8), dienen patiënten geïnformeerd te worden over de tekenen en symptomen en nauwlettend te worden gecontroleerd op ernstige huidreacties. Als een ernstige huidreactie vermoed wordt, dient de behandeling met isotretinoïne gestaakt te worden.

Allergische reacties

Anafylactische reacties zijn uitzonderlijk gemeld, in sommige gevallen na eerdere toepassing van lokale retinoïden. Allergische huidreacties zijn zelden gemeld. Ernstige gevallen van allergische vasculitis, dikwijls met purpura (blauwe plekken en rode vlekken) van de extremiteiten en systemische verschijnselen zijn gemeld. Ernstige allergische reacties maken een onderbreking van de therapie en zorgvuldige controle noodzakelijk.

Aandoeningen van het oog

Droge ogen, corneatroebeling, slechter zien in het donker en keratitis verdwijnen doorgaans na het staken van de therapie. Gevallen van droge ogen die niet verbeterden na het staken van de behandeling zijn gemeld. Droge ogen kunnen worden verholpen door het aanbrengen van een verzachtende oogzalf of het gebruik van kunsttranen. Het moeilijk verdragen van contactlenzen kan voorkomen, waardoor de patiënt genoodzaakt is om over te schakelen op het dragen van een bril tijdens de behandeling.

Slechter zien in het donker is ook gemeld en bij sommige patiënten trad dat plotseling op (zie rubriek 4.7). Patiënten met visusstoornissen dienen verwezen te worden voor een specialistisch oogheelkundig onderzoek. Staken van de therapie met isotretinoïne kan nodig zijn.

Aandoeningen van spieren, beenderen en bindweefsel

Myalgie, artralgie en verhoogde serum creatinefosfokinase (CPK) waarden zijn gemeld bij patiënten op isotretinoïne, vooral bij patiënten die een zware fysieke inspanning verrichten (zie rubriek 4.8). In sommige gevallen kan dit leiden tot eventuele levensbedreigende rhabdomyolyse.

Botafwijkingen waaronder vroegtijdige sluiting van de epifysairschijf, hyperostose en calcificatie van pezen en ligamenten en tendinitis, zijn voorgekomen na jarenlange toediening van hoge doses isotretinoïne ter behandeling van keratinisatiestoornissen. De dagdosis, de behandelingsduur en de totale cumulatieve dosis overschreden in het algemeen bij deze patiënten ver de doses die aanbevolen worden bij de behandeling van acne.

Sacro-iliitis is gemeld bij patiënten die werden behandeld met isotretinoïne. Om bij patiënten met klinische symptomen van sacro-iliitis onderscheid te kunnen maken tussen sacro-iliitis en andere oorzaken van rugpijn kan het nodig zijn verder onderzoek te doen, waaronder beeldvormende methoden, zoals MRI. In gevallen die na het op de markt brengen zijn gemeld, verbeterde de sacro-iliitis na het stopzetten van isotretinoïne en passende behandeling.

Benigne intracraniale hypertensie

Er zijn gevallen van benigne intracraniale hypertensie gemeld bij patiënten die met isotretinoïne behandeld worden; in sommige gevallen in samenhang met gelijktijdig toegediende tetracyclinen (zie rubrieken 4.3 en 4.5). Symptomen van benigne intracraniale hypertensie omvatten hoofdpijn, misselijkheid en braken, stoornissen bij het zien en papiloedeem. Patiënten bij wie benigne intracraniale hypertensie ontstaat, moeten onmiddellijk de therapie met isotretinoïne stoppen.

Aandoeningen van lever of gal

Leverenzymen dienen vóór behandeling, 1 maand na het starten van de therapie en daarna om de drie maanden te worden gecontroleerd tenzij vaker controleren klinisch is aangewezen.

Voorbijgaande en reversibele verhogingen van levertransaminasen zijn gemeld. In veel gevallen bleven deze verhogingen binnen het normale bereik en keerden tijdens de behandeling tot de uitgangswaarden terug. In geval van een blijvende klinisch relevante verhoging van de transaminasenwaarden kan echter een verlaging van de dosering of stoppen van de behandeling overwogen worden.

Nierinsufficiëntie

Nierinsufficiëntie en nierfalen hebben geen invloed op de farmacokinetiek van isotretinoïne. Derhalve kan isotretinoïne worden toegediend aan patiënten met nierinsufficiëntie. Het wordt echter aanbevolen de patiënten te laten beginnen met een lage dosis en dan de dosis op te titreren tot de maximaal verdragen dosis (zie rubriek 4.2).

Lipidenmetabolisme

Serumlipiden (nuchtere waarden) dienen vóór behandeling, 1 maand na het starten van de therapie en daarna om de drie maanden te worden gecontroleerd tenzij vaker controleren klinisch is aangewezen. Verhoogde serumwaarden van de lipiden kunnen voorkomen. Deze keren gewoonlijk terug tot normaal na verlaging van de dosering of na stoppen van de behandeling en ze kunnen ook op dieetmaatregelen reageren.

Isotretinoïne is in verband gebracht met verhoging van triglyceridenspiegels. De toediening van isotretinoïne dient te worden gestaakt als de hypertriglyceridemie niet op een aanvaardbaar peil kan worden gehouden of als zich symptomen van pancreatitis voordoen (zie rubriek 4.8). Spiegels boven 800 mg/dl of 9 mmol/l gaan soms gepaard met een acute pancreatitis, die mogelijk fataal kan verlopen.

Aandoeningen van het maag-darmstelsel

Bij patiënten zonder darmaandoeningen in de anamnese is isotretinoïne in verband gebracht met darmontsteking (waaronder ileitis regionalis). Bij patiënten met een ernstige (bloederige) diarree dient de therapie met isotretinoïne onmiddellijk gestaakt te worden.

Patiënten met een hoog risico

Bij patiënten met een hoog risico (diabetes, obesitas, alcoholmisbruik of vetstofwisselingsstoornissen) die met isotretinoïne behandeld worden, kan een meer frequente controle van de serumlipiden en/of bloedglucose nodig zijn. Verhoogde nuchtere bloedsuikerwaarden en nieuwe gevallen van diabetes zijn gemeld tijdens de therapie met isotretinoïne.

Isotretinoïne SUN bevat natrium

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per capsule, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Patiënten mogen niet gelijktijdig vitamine A innemen vanwege de kans op het ontstaan van hypervitaminose A.

Er zijn gevallen van benigne intracraniale hypertensie (pseudotumor cerebri) gemeld bij het samen gebruiken van isotretinoïne en tetracyclinen. Daarom moet het gelijktijdig toedienen met tetracyclinen vermeden worden (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

Gelijktijdige toediening van isotretinoïne en topische keratolytische of exfoliatieve anti-acnemiddelen dient vermeden te worden omdat lokale irritatie kan toenemen (zie rubriek 4.4).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

<p>Zwangerschap is een <u>absolute</u> contra-indicatie bij de behandeling met isotretinoïne (zie rubriek 4.3). Vrouwen die zwanger kunnen worden, dienen een effectieve anticonceptiemethode te gebruiken tijdens en een maand na het einde van de behandeling. Als ondanks deze voorzorgen toch zwangerschap optreedt tijdens de behandeling met Isotretinoïne SUN of in de daarop volgende maand, bestaat er een groot risico van ingrijpende misvormingen bij de foetus.</p>

De foetale misvormingen gerelateerd aan het gebruik van isotretinoïne, omvatten afwijkingen van het centraal zenuwstelsel (hydrocefalie, cerebellaire misvorming/afwijking, microcefalie), faciale dysmorfie, gespleten gehemelte, afwijkingen aan het uitwendige oor (afwezigheid van het uitwendige oor, kleine of afwezige uitwendige gehoorgangen), oogafwijkingen (microftalmie), cardiovasculaire afwijkingen (conotruncale misvormingen zoals tetralogie van Fallot, transpositie van grote vaten, septumdefecten), afwijking van de thymus en bijschildklier. Ook is het risico van een spontane abortus verhoogd.

Als zwangerschap optreedt bij een vrouw die behandeld wordt met isotretinoïne, moet de behandeling worden gestaakt en moet de patiënte voor evaluatie en advies verwezen worden naar een arts, gespecialiseerd in of met ervaring in teratologie.

Borstvoeding

Isotretinoïne is zeer lipofiel en daardoor is het zeer waarschijnlijk dat het in de moedermelk terecht komt. Vanwege de mogelijke bijwerkingen, bij het via de moedermelk blootgestelde kind, is het gebruik van Isotretinoïne SUN gecontra-indiceerd bij vrouwen die borstvoeding geven (zie rubriek 4.3).

Vruchtbaarheid

In therapeutische doses heeft isotretinoïne geen invloed op het aantal, de beweeglijkheid van en de morfologie van spermacellen en er bestaat geen gevaar voor de vorming en de ontwikkeling van het embryo als de man isotretinoïne gebruikt.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Isotretinoïne SUN kan mogelijk invloed hebben op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

Er is een aantal gevallen van verminderd zicht in het donker voorgekomen tijdens isotretinoïnetherapie en dit bleef in zeldzame gevallen langdurig bestaan na het staken van de therapie (zie rubrieken 4.4 en 4.8). Omdat dit verschijnsel zich bij sommige patiënten plotseling kan voordoen, moeten de patiënten op het mogelijk optreden van dit probleem gewezen worden en gewaarschuwd worden zeer voorzichtig te zijn bij het besturen van een voertuig of het bedienen van machines.

Slaperigheid, duizeligheid en visuele beperkingen zijn zeer zelden gemeld. Patiënten dienen gewaarschuwd te worden dat wanneer deze effecten bij hen optreden, ze niet moeten autorijden, geen machines moeten bedienen of niet moeten deelnemen aan andere activiteiten waarbij deze symptomen hen zelf of anderen in gevaar kunnen brengen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Sommige van deze bijwerkingen, die gepaard gaan met het gebruik van isotretinoïne, zijn dosisgerelateerd. De bijwerkingen zijn in het algemeen reversibel na verandering van de dosering of het stoppen van de behandeling; sommige kunnen echter blijven bestaan na het staken van de therapie. De meest gemelde bijwerkingen bij behandeling met isotretinoïne zijn: droge huid, droge slijmvliezen bijv. van de lippen (cheilitis), van de neus (epistaxis) en van de ogen (conjunctivitis).

Tabel met bijwerkingen

In onderstaande tabel staat de incidentie weergegeven van bijwerkingen, berekend op basis van de samengevoegde gegevens uit klinische studies met 824 patiënten en uit postmarketing-gegevens. Bijwerkingen worden weergegeven naar systeem/orgaanklasse volgens MedDRA en frequentiecategorie. De definities van de frequentiecategorieën zijn: Zeer vaak ($\geq 1/10$), Vaak ($\geq 1/100, < 1/10$), Soms ($\geq 1/1.000, < 1/100$), Zelden ($\geq 1/10.000, < 1/1.000$), Zeer zelden ($< 1/10.000$), Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen elke frequentiegroep en systeem/orgaansysteem worden de bijwerkingen gerangschikt op afnemende ernst.

Tabel 1 Tabel met bijwerkingen van patiënten behandeld met isotretinoïne

Systeem/orgaan klasse volgens MedDRA	Zeer vaak	Vaak	Zelden	Zeer zelden	Niet bekend*
Infecties				Gram positieve (mucocutane) bacteriële infectie	
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Trombocytopenie, anemie, trombocytose, verhoogde rode bloedcel bezinkings snelheid	Neutropenie		Lymfadenopathie	
Immuunsysteem aandoeningen			Anafylactische reacties, overgevoelighed, allergische huidreacties		
Voedings- en stofwisselingsstoornissen				Diabetes mellitus, hyperurikemie	
Psychische stoornissen			Depressie, verergering van depressie, agressieve neigingen, angst, stemmingswisselingen	Suicide, suïcidepoging, zelfmoordneiging, psychotische aandoening, abnormaal gedrag	
Zenuwstelsel aandoeningen		Hoofdpijn		Benigne intracraniale hypertensie, convulsies, slaperigheid, duizeligheid	

Oogaandoeningen	Blefaritis, conjunctivitis, droge ogen, oogirritatie			Papiloedeem (als een teken van benigne intracraniale hypertensie), cataract, kleurenblindheid (gebrekkig kleurenzien), contactlensintolerantie, corneatroebeling, verminderd nachtzicht, keratitis, fotofobie, gezichtsstoornissen, wazig zien	
Evenwichtsorganen ooraandoeningen				Verminderd gehoor	
Bloedvataandoeningen				Vasculitis (bijv. Wegener's granulomatosis, allergische vasculitis)	
Ademhalingssysteem-, borstkas- en mediastinum aandoeningen		Nasofaryngitis, epistaxis, droge neus		Bronchospasme (vooral bij astmapatiënten), heesheid	
Maagdarmstelsel aandoeningen				Inflammatoire darmaandoening, colitis, ileïtis, pancreatitis, gastro-intestinale bloeding, bloederige diarree, misselijkheid, droge keel (zie rubriek 4.4)	

Lever- en galaandoeningen	Verhoogde transaminase (zie rubriek 4.4)			Hepatitis	
Huid- en onderhuidaandoeningen	Pruritus, erythematuze uitslag, dermatitis, cheilitis, droge huid, gelokaliseerde exfoliatie, broze huid (risico op trauma bij wrijven)		Alopecia	Acne fulminans, verergering van acne (opvlamming acne), erytheem (faciaal), exantheem, haaraandoeningen, hirsutisme, nageldystrofie, paronychie, fotosensitiviteitsreactie, pyogeen granuloom, hyperpigmentatie van de huid, toegenomen zweten	Erythema multiforme, Stevens-johnsonsyndroom, toxische epidermale necrolyse
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Artralgie, myalgie, rugpijn (vooral bij kinderen en adolescenten)			Artritis, calcinosis (calcificatie van ligamenten en pezen), vroegtijdige sluiting epifyse schijven, exostose (hyperostose), verminderde botdichtheid, tendonitis	Rhabdomyolyse, Sacro-iliitis
Nier- en urinewegaandoeningen				Glomerulonefritis	Urethritis
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen					Seksuele disfunctie, waaronder erectiestoornis en verminderd libido, gynaecomastie,

					vulvovaginale droogheid
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen				Granulatieweefsel (toegenomen vorming), malaise	
Onderzoeken	Verhoogde bloedtriglyceriden, verlaagd HDL	Verhoogd bloedcholesterol, verhoogd bloedglucose, hematurie, proteïnurie		Verhoogd bloedcreatinefosfokinase	

*kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Isotretinoïne is een derivaat van vitamine A. Ofschoon de acute toxiciteit van isotretinoïne laag is, kunnen in accidentele gevallen van overdosering tekenen van hypervitaminosis A optreden. Uitingen van acute vitamine-A-toxiciteit omvatten ernstige hoofdpijn, misselijkheid of braken, slaperigheid, prikkelbaarheid en jeuk. Teken en symptomen van een accidentele of opzettelijke overdosering met isotretinoïne zullen waarschijnlijk hetzelfde zijn. Het valt te verwachten dat deze symptomen reversibel zijn en ze verdwijnen zonder dat een behandeling nodig is.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: retinoïden voor de behandeling van acne, ATC-code: D10B A01

Werkingsmechanisme

Isotretinoïne is een stereo-isomeer van all-trans-retinoïne-zuur (tretinoïne).

Het juiste werkingsmechanisme van isotretinoïne is nog niet in detail opgehelderd. Wel staat vast, dat de verbetering van het klinisch beeld van ernstige acne samengaat met een onderdrukking van de talgproductie en een histologisch aantoonbare reductie van de talgklier grootte. Voorts is een anti-inflammatoir effect in de dermis van isotretinoïne vastgesteld.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Overmatige verhoorning van het epitheel van de talgklieruitvoergang leidt tot uitstoting van hoorncellen in deze gang en verstopping door keratine en overmatige talg. Dit wordt gevolgd door de vorming van een comedo en eventueel inflammatoire lesies. Isotretinoïne remt de proliferatie van talgproducerende cellen en lijkt bij acne te werken doordat het de normale celdifferentiatie herstelt. Talg is een belangrijk substraat voor de groei van *Propionibacterium acnes* zodat een verminderde talgproductie de bacteriële kolonisatie in de talgklieruitgang remt.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

De absorptie van isotretinoïne uit het maagdarmkanaal is variabel en dosislineair over het therapeutische dosisbereik. De absolute biologische beschikbaarheid van isotretinoïne is niet bepaald omdat de stof niet beschikbaar is als een intraveneuze toedieningsvorm bij de mens maar extrapolatie van studies bij honden doen vermoeden dat de systemische biologische beschikbaarheid tamelijk laag en variabel is. Gelijktijdige inname met voedsel verdubbelt de biologische beschikbaarheid in vergelijking met nuchtere omstandigheden.

Distributie

Isotretinoïne wordt sterk aan plasma-eiwitten gebonden, voornamelijk aan albumine (99,9 %). Het verdelingsvolume van isotretinoïne is niet bepaald omdat isotretinoïne niet beschikbaar is als een intraveneuze toedieningsvorm bij de mens. Bij de mens is weinig informatie beschikbaar over de verdeling naar de weefsels. De concentratie van isotretinoïne in de epidermis bedraagt ongeveer de helft van die in het serum. De concentratie van isotretinoïne in het plasma is 1,7 keer hoger dan in het totale bloed tengevolge van de slechte penetratie van isotretinoïne in de rode bloedcellen.

Biotransformatie

Er zijn na orale toediening van isotretinoïne drie belangrijke metabolieten in het plasma geïdentificeerd: 4-oxo-isotretinoïne, tretinoïne (all-trans retinoïnezuur) en 4-oxo-tretinoïne. Er is in verschillende *in vitro* testen aangetoond dat deze metabolieten biologisch actief zijn. Van 4-oxo-isotretinoïne is in een klinische studie aangetoond dat het aanmerkelijk bijdraagt aan de activiteit van isotretinoïne (reductie van talgsecretie ondanks dat er geen invloed was op de plasmaspiegels van isotretinoïne en tretinoïne). Andere minder belangrijke metabolieten zijn glucuronideconjugaten. De voornaamste metaboliet is 4-oxo-isotretinoïne met steady state-plasmaconcentraties die 2,5 maal hoger zijn dan die van de moederstof.

Omdat er bij de omzetting van isotretinoïne in tretinoïne (all-trans-retinoïnezuur) sprake is van een omkeerbaar proces (interconversie), is het metabolisme van tretinoïne gekoppeld aan dat van isotretinoïne. Naar schatting wordt 20 tot 30 % van de isotretinoïnedosis gemetaboliseerd door isomerisatie.

De enterohepatische kringloop kan bij de mens een aanzienlijke rol spelen in de farmacokinetiek van isotretinoïne. In *in vitro* metabole studies is aangetoond dat verschillende CYP-enzymen betrokken zijn bij het metabolisme van isotretinoïne tot 4-oxo-isotretinoïne en tretinoïne. Geen enkele isomeer lijkt een overheersende rol te spelen. Isotretinoïne en de metabolieten hebben geen significante invloed op de CYP-activiteit.

Eliminatie

Na orale toediening van radioactief gemerkt isotretinoïne worden bij benadering gelijke hoeveelheden teruggevonden in de urine en de faeces. Na orale toediening van isotretinoïne bedraagt de terminale eliminatiehalfwaardetijd van het onveranderd geneesmiddel bij acnepatiënten gemiddeld 19 uur. De terminale halfwaardetijd van 4-oxo-isotretinoïne is langer en bedraagt gemiddeld 29 uur.

Isotretinoïne is een fysiologisch retinoïd en endogene retinoïdconcentraties worden bereikt binnen ongeveer twee weken na het staken van de isotretinoïetherapie.

Verminderde leverfunctie

Omdat isotretinoïne is gecontra-indiceerd bij patiënten met leverinsufficiëntie, is beperkte informatie beschikbaar over de farmacokinetiek van isotretinoïne bij deze patiëntenpopulatie.

Verminderde nierfunctie

Nierfalen vermindert de plasmaklaring van isotretinoïne en 4-oxo-isotretinoïne niet significant.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Acute toxiciteit

De orale acute toxiciteit van isotretinoïne werd bij verschillende diersoorten bepaald. De LD₅₀ is ongeveer 2000 mg/kg bij konijnen, ongeveer 3000 mg/kg bij muizen en meer dan 4000 mg/kg bij ratten.

Chronische toxiciteit

Een langetermijnstudie bij ratten van meer dan 2 jaar (isotretinoïnedosering 2, 8 en 32 mg/kg/dag) leverde bewijs op voor gedeeltelijk haarverlies en verhoogde plasmatriglyceriden bij de groepen met de hogere doseringen. Het bijwerkingenpatroon van isotretinoïne bij knaagdieren lijkt dus heel veel op dat van vitamine A, maar bevat niet de massieve weefsel- en orgaancalcificaties zoals die bij de rat met vitamine A worden waargenomen. De schade aan levercellen zoals waargenomen bij vitamine A, kwamen bij isotretinoïne niet voor.

Alle waargenomen bijwerkingen van het hypervitaminose A-syndroom waren spontaan reversibel na het stoppen van isotretinoïne. Zelfs proefdieren in een algemeen slechte conditie herstelden grotendeels binnen 1-2 weken.

Teratogenese

Zoals ook het geval is bij andere vitamine A-derivaten, is ook bij isotretinoïne in dierproeven aangetoond dat het teratogeen en embryotoxisch is.

Het is van fundamenteel belang rekening te houden met de teratogene potentie van isotretinoïne voor het toedienen aan vrouwen in de vruchtbare leeftijd (zie rubrieken 4.3, 4.4 en 4.6).

Mutagenese

In testen bij dieren werden met isotretinoïne geen mutagene effecten aangetoond *in vitro*, noch *in vivo*.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Capsule-inhoud:

Sojaboonolie, gehard

Geharde plantaardige olie

Witte bijenwas

Dinatriumedetaat
Butylhydroxyanisol (E320)
Geraffineerde sojaolie
Polysorbaat 80

Capsule-omhulsel: Gelatine
Glycerol (E442)
Rood ijzeroxide (E172)
Titaandioxide (E171)
Lichte vloeibare paraffine

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking. De strip in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

PVC/PE/PVDC/Aluminium/Polyester/Papier blisterverpakking De blisterverpakkingen zijn verpakt in een kartonnen doosje.

Blisterverpakkingen à 20, 30, 50, 60, 90 of 100 capsules.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Alle ongebruikte producten en afvalstoffen dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Nederland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Isotretinoïne SUN 10 mg, zachte capsules: RVG 119052

Isotretinoïne SUN 20 mg, zachte capsules: RVG 119053

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van de eerste verlening van de vergunning: 7 juni 2017

Datum van laatste verlenging: 12 april 2022

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 3 en 6.1: 20 mei 2024