1 NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Isotretinoïne Sandoz 5 mg, zachte capsules
Isotretinoïne Sandoz 10 mg, zachte capsules
Isotretinoïne Sandoz 20 mg, zachte capsules

2 KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke zachte capsule bevat 5 mg isotretinoïne
Hulpstof met bekend effect:
- ongeveer 73 mg sojaboonolie [geraffineerde sojaboonolie, gehydrogeneerde sojaboonolie en gehydrogeneerde plantaardige olie (sojaboonolie, type II)] en
- maximaal 4 mg sorbitol.

Elke zachte capsule bevat 10 mg isotretinoïne
Hulpstof met bekend effect:
- ongeveer 147 mg sojaolie [geraffineerde sojaolie, gehydrogeneerde sojaolie en gehydrogeneerde plantaardige olie (sojaolie, type II)]
- maximaal 5 mg sorbitol en
- minder dan 1 mg ponceau 4R rood (E124).

Elke zachte capsule bevat 20 mg isotretinoïne
Hulpstof met bekend effect:
- ongeveer 293 mg sojabonenolie [geraffineerde sojabonenolie, gehydrogeneerde sojabonenolie en gehydrogeneerde plantaardige olie (sojabonenolie, type II)]
- maximaal 7 mg sorbitol en
- minder dan 1 mg zonnegeel FCF (E110).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3 FARMACEUTISCHE VORM

Zachte capsule.

Isotretinoïne Sandoz 5 mg zijn maat 2, lichtoranje, ovale zachte capsules.
De lengte van de capsule is ongeveer 9,5 mm en de breedte is ongeveer 5,7 mm.

Isotretinoïne Sandoz 10 mg zijn maat 3, violetkleurige, ovale zachte capsules.
De lengte van de capsule is ongeveer 11,1 mm en de breedte is ongeveer 6,8 mm.

Isotretinoïne Sandoz 20 mg zijn maat 6, gebroken wit tot crèmekleurige, ovale zachte capsules.
De lengte van de capsule is ongeveer 13,8 mm en de breedte is ongeveer 8,1 mm.

4 KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Ernstige vormen van acné (zoals nodulaire acné of acné conglobata of acné 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 acné en die volledig op de hoogte zijn van de risico's van een therapie met isotretinoïne en de vereiste controles.

De capsules dienen een of tweemaal per dag met voedsel te worden ingenomen.

Volwassenen inclusief adolescenten en bejaarden
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 dosis van 0,5 tot 1 mg/kg per dag.

Remissie op de lange termijn en de mate van recidief zijn nauwer gerelateerd aan de totale toegediende dosis dan aan de therapieduur of de dagelijkse dosis. 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 dosis. Een behandelingskuur van 16 - 24 weken is normaliter voldoende om een remissie te bereiken.

Bij het merendeel van de patiënten wordt met één kuur een volledig verdwijnen van de acné bereikt. In geval van een duidelijk recidief dient een nieuwe kuur met isotretinoïne overwogen te worden met dezelfde dagelijkse dosis en cumulatieve behandelingsdosis. Na het staken van de therapie kan gedurende 8 weken een verdere verbetering worden waargenomen; een vervolgbehandeling komt pas in aanmerking als minimaal deze periode is verstreken.

Patiënten met nierfunctiestoornis
Bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie dient de behandeling met een lagere dosis (bv. 10 mg/dag) te worden gestart. Daarna dient de dosis te worden verhoogd tot 1 mg/kg/dag of totdat de patiënt de maximaal te verdragen dosis heeft bereikt (zie rubriek 4.4 "Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik").

Pediatrische patiënten
Isotretinoïne is niet geïndiceerd voor de behandeling van prepuberale acné en het wordt niet aanbevolen bij patiënten jonger dan 12 jaar vanwege het ontbreken van gegevens over werkzaamheid en veiligheid.

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 recidief 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
Oraal gebruik.
De capsules mogen niet worden gekauwd en moeten heel worden ingeslikt.

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 leverinsufficiëntie;
- met sterk verhoogde lipidenspiegels in het bloed;
- met hypervitaminose A;
- met overgevoeligheid voor isotretinoïne of één van de hulpstoffen;
- die gelijktijdig behandeld worden met tetracyclinen (zie rubriek 4.5);
- die allergisch zijn voor pinda of sojaolie aangezien Isotretinoïne Sandoz geraffineerde sojaboonolie, gehydrogeneerde plantaardige olie (sojaboonolie type II) en gehydrogeneerde sojaboonolie bevat.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Teratogene effecten
Isotretinoïne Sandoz 10 mg, zachte capsules heeft een sterk teratogeen effect bij de mens wat zeer vaak ernstige en levensbedreigende congenitale afwijkingen kan veroorzaken.

Isotretinoïne Sandoz 10 mg, zachte capsules 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 heeft ernstige acné (zoals nodulaire acné of acné conglobata of acné 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 tenminste één zeer effectieve anticonceptiemethode (dat wil zeggen een gebruiker onafhankelijke 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 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 liefst maandelijks 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 niet seksueel actief zijn tenzij de voorschrijver duidelijke redenen heeft die erop 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 gebruiker onafhankelijke methode), of twee elkaar aanvullende gebruiker afhankelijke 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.

<u>Anticonceptie</u>
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 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 menstruatie of amenorroe) van de patiënte in aanmerking dienen te worden genomen. Waar geïndiceerd, dient elke volgende zwangerschapstest op de dag van het consult of binnen drie dagen voorafgaand aan dit bezoek te worden uitgevoerd.

Einde van de behandeling:
Eén maand na het beëindigen van de behandeling dient de vrouw een laatste zwangerschapstest te ondergaan.

Beperkingen bij het voorschrijven en afleveren
Voorschriften met isotretinoïne voor vrouwen in de vruchtbare leeftijd dienen bij voorkeur beperkt te blijven tot 30 dagen zodat regelmatige controles kunnen worden uitgevoerd, waaronder zwangerschapstesten en monitoring. Bij voorkeur dient de zwangerschapstest, het voorschrijven en het leveren van isotretinoïne op dezelfde dag plaats te vinden.

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 gebruiken te klein is om geassocieerd te worden met de teratogene effecten van isotretinoïne. Mannelijke patiënten moeten eraan 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 medicijn 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 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 tekenen van depressie en, indien noodzakelijk, verwezen te worden voor een passende therapie. Stoppen van de behandeling 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 acné waargenomen maar deze neemt gewoonlijk binnen 7-10 dagen af bij voortgezette therapie en aanpassing van de dosis is meestal niet vereist.

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

Agressieve chemisch dermabrasie en huidlaserbehandeling dienen bij patiënten op 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 op isotretinoïne en tenminste 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-acnémiddelen dient vermeden te worden omdat locale irritatie kan toenemen (zie rubriek 4.5).

De patiënten dienen 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.

Er zijn post-marketing meldingen van ernstige huidreacties die levensbedreigend of fataal kunnen zijn (bijv. erythema multiforme (EM), Stevens-Johnson syndroom (SJS), toxische epidermale necrolyse (TEN)) en acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (AGEP), die geassocieerd werden met isotretinoïne gebruik. Aangezien het moeilijk kan zijn deze reacties te onderscheiden van andere huidreacties die op kunnen treden (zie rubriek 4.8.), moeten patiënten worden geïnformeerd over de tekenen en symptomen van

deze ernstige cutane reacties en moeten ze onmiddellijk medisch advies inwinnen bij hun arts als zij kenmerkende tekenen of symptomen waarnemen.
Als er tekenen en symptomen ontstaan die duiden op deze reacties, moet de toediening van isotretinoïne onmiddellijk worden gestaakt en een alternatieve behandeling worden overwogen (indien van toepassing).
Als er bij de patiënt een ernstige bijwerking van de huid optreedt, zoals SJS, TEN of AGEP of door gebruik van isotretinoïne, mag de behandeling bij deze patiënt nooit meer worden hervat.

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

Aandoeningen van het oog
Droge ogen, troebelingen in de cornea, 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 dragen van contactlenzen kan onmogelijk worden, waardoor de patiënt gedwongen kan worden 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 "Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen").
Patiënten met visusstoornissen dienen verwezen te worden voor een specialistisch oogheelkundig onderzoek. Staken van de therapie met isotretinoïne kan nodig zijn.

Aandoeningen van skeletspierstelsel, bindweefsel en botten
Myalgie, artralgie en verhoogde serum-CPK-waarden zijn gemeld bij patiënten op isotretinoïne, vooral bij patiënten die een sterke fysieke inspanning verrichten (zie rubriek 4.8). In sommige gevallen kan dit ontwikkelen tot potentieel levensbedreigende rabdomyolyse.

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 hoogte van de doses, de behandelingsduur en de totale cumulatieve dosis overschreden in het algemeen bij deze patiënten ver de doses die aanbevolen worden bij de behandeling van acné.

Sacro-iliitis is gemeld bij patiënten die werden behandeld met Isotretinoïne Sandoz. 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 Sandoz en passende behandeling.

Benigne intracraniale hypertensie
Er zijn gevallen van benigne intracraniale hypertensie gemeld; 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, één 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 keren gewoonlijk terug tot normaal na verlaging van de dosis 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 maagdarmstelsel
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 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 Sandoz 10 mg bevat ook ponceau 4R rood (E124) dat allergische reacties kan veroorzaken.
Isotretinoïne Sandoz 20 mg bevat ook zonnegeel FCF (E110) dat allergische reacties kan veroorzaken.

4.5 Interactie 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 gelijktijdige gebruik van isotretinoïne en tetracyclinen. Daarom moet het gelijktijdig toedienen met tetracyclinen vermeden worden (zie rubriek 4.3 en rubriek 4.4).

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

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Zwangerschap is een absolute contra-indicatie bij de behandeling met isotretinoïne (zie rubriek 4.3 "Contra-indicaties"). Vruchtbare vrouwen moeten een effectieve anticonceptiemethode gebruiken minstens 1 maand voor het starten van de behandeling, gedurende de gehele behandeling en ten minste 1 maand na beëindiging van de behandeling met isotretinoïne. Als ondanks deze voorzorgen toch zwangerschap optreedt tijdens de behandeling met isotretinoïne of in de daarop volgende maand, bestaat er een groot risico van zeer ernstige en ingrijpende misvormingen bij de foetus.

De foetale misvormingen gerelateerd aan het gebruik van isotretinoïne, omvatten afwijkingen van het centraal zenuwstelsel (hydrocephalus, 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 de patiënte moet voor evaluatie en advies verwezen worden naar een arts, gespecialiseerd 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 blootgestelde kind, is isotretinoïne gecontra-indiceerd tijdens de borstvoeding (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 heeft mogelijk invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

Er zijn 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 rubriek 4.4 en rubriek 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 voorzichtig te zijn bij het besturen van een voertuig of het bedienen van machines.

Slaperigheid, duizeligheid en visusstoornissen zijn zeer zelden gerapporteerd. Patiënten dienen te worden gewaarschuwd dat ze niet moeten rijden, geen machines moeten bedienen of niet moeten deelnemen aan activiteiten waarbij ze zichzelf of anderen in gevaar brengen, wanneer zij dit ervaren.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel
Sommige van deze bijwerkingen, die gepaard gaan met het gebruik van isotretinoïne, zijn dosis gerelateerd. De bijwerkingen zijn in het algemeen reversibel na verandering van de dosis of het stoppen van de behandeling; sommige kunnen echter blijven bestaan na het staken van de therapie. De volgende symptomen zijn de meest voorkomende gemelde bijwerkingen bij isotretinoïne: droge slijmvliezen b.v. van de lippen (cheilitis), droog neusslijmvlies (epistaxis), droge ogen (conjunctivitis), droge huid.

Tabel met bijwerkingen
De incidentie van de bijwerkingen berekend op basis van verzamelde gegevens uit klinische studies met 824 patiënten en uit post-marketing gegevens zijn weergegeven in de onderstaande tabel. De bijwerkingen worden hieronder vermeld volgens de MedDRA systeem orgaan klasse (SOC) en categorieën van frequentie. Frequenties zijn gedefinieerd als zeer vaak (≥1/10), vaak (≥1/100 tot <1/10), soms (≥1/1.000 tot <1/100), zelden (≥1/10.000 tot <1/1.000), zeer zelden (≥1/10.000 tot <1/1.000) en niet bekend (kan niet worden bepaald op basis van de beschikbare gegevens). Binnen iedere frequentiegroep en SOC, worden bijwerkingen in afnemende mate van ernst weergegeven.

Tabel 1: Tabel met bijwerkingen van patiënten behandeld met isotretinoïne

Systeem / orgaanklasse volgens MedDRA	**Zeer vaak**	**Vaak**	**Zelden**	**Zeer zelden**	**Niet bekend***
Infecties				Gram positieve (mucocutane) bacteriële infectie	
Bloed- en lymfestelsel-aandoeningen	Anemie, verhoogde rode bloedcel bezinkings-snelheid, trombocytopenie, trombocytose	Neutropenie		Lymfadenopathie	
Immuunsysteem-aandoeningen				Anafylactische reacties, allergische huid-reacties, overgevoeligheid	
Voedings- en stofwisselings-stoornissen				Diabetes mellitus, hyperurikemie	

Psychische stoornissen			Depressie, verergering van depressie, agressieve neigingen, angst, stemmings-wisselingen	Abnormaal gedrag, psychotische aandoening, zelfmoordneiging, suïcidepoging, suïcide	
Zenuwstelsel-aandoeningen		Hoofdpijn		Benigne intracraniale hypertensie, convulsies, slaperigheid, duizeligheid	
Oogaandoeningen	Blefaritis, conjunctivitis, droge ogen, oogirritatie			wazig zien, cataract, kleurenblindheid (gebrekkig kleurenzien), contactlens-intolerantie, cornea-troebeling, verminderd nachtzicht, keratitis, papiloedeem (als een teken van benigne intracraniale hypertensie), fotofobie, gezichts-stoornissen,	
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen				Verminderd gehoor	
Bloedvataandoeningen				Vasculitis (bijv. Wegener's granulomatosis, allergische vasculitis)	
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen		Epistaxis, droge neus, nasofaryngitis		Bronchospasme (vooral bij astmapatiënten), heesheid	

Maagdarmstelsel-aandoeningen				Colitis, ileitis, droge keel, gastro-intestinale bloeding, bloederige diarree en inflammatoire darmaandoening, misselijkheid, pancreatitis (zie rubriek 4.4)	Anale fissuur
Lever- en gal-aandoeningen	Verhoogde transaminase (zie rubriek 4.4)			Hepatitis	
Huid- en onderhuid-aandoeningen	Cheilitis, dermatitis, droge huid, gelokaliseerde exfoliatie, pruritus, erythemateuze uitslag, broze huid (risico op trauma bij wrijven)		Alopecia	Acne fulminans, verergering van acne (opvlamming acne), erytheem (faciaal), exantheem, haaraandoeningen, hirsutisme, nageldystrofie, paronychia fotosensitiviteits-reactie, pyogeen granuloma, hyperpigmentatie van de huid, toegenomen zweten	Erythema multiforme, stevens-johnson-syndroom, toxische epidermale necrolyse, acute gegenerali-seerde exanthemateuze pustulose (AGEP)
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	Artralgie, myalgie, rugpijn (vooral bij kinderen en adolescenten)			Artritis, calcinosis (calcificatie van ligamenten en pezen), vroegtijdige sluiting epifysair schijven, exostose (hyperostose), verminderde botdichtheid, tendonitis	Rabdomyolyse, sacro-iliitis
Nier- en urineweg-aandoeningen				Glomerulonefritis	Uretritis

Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen					Seksuele disfunctie, waaronder erectie-stoornis en verminderd libido, gynaecomastie, vulvovaginale droogte
Algemene aandoeningen en toedieningsplaats-stoornissen				Granulatieweefsel (toegenomen vorming), malaise	
Onderzoeken	Verhoogde bloedtriglyceriden, verlaagd HDL	Verhoogd bloedcholesterol, verhoogd bloedglucose, hematurie, proteïnurie		Verhoogd bloedcreatine-fosfokinase	

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. Tekenen 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 groep: Retinoïden voor de behandeling van acné. ATC code: D10BA01

Werkingsmechanisme
Isotretinoïne is een stereoisomeer van all-trans retinoïnezuur (tretinoïne).
Het juiste werkingsmechanisme van isotretinoïne is nog niet in detail opgehelderd. Wel staat vast, dat de verbetering van het klinisch beeld van ernstige acné samengaat met een onderdrukking van de talgproductie en een histologisch aantoonbare reductie van de talgkliergrootte. 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 comedone en eventueel inflammatoire lesies. Isotretinoïne remt de proliferatie van talgproducerende cellen en lijkt bij acné te werken doordat het de normale celdifferentiatie herstelt. Talg is een belangrijk substraat voor de groei van *Propionibacterium acnés* 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 echter vermoeden dat de systemische biologische beschikbaarheid tamelijk laag en variabel is. Gelijktijdige inname met voedsel verdubbelt de biologische biobeschikbaarheid 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, is het metabolisme van tretinoïne gekoppeld aan dat van isotretinoïne. Naar schatting wordt 20 tot 30% van de isotretinoïne dosis 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 isovorm 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 acnépatiënten 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 isotretinoïnetherapie.

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

Nierfunctiestoornissen
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 lange termijnstudie 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.

De teratogene potentie van isotretinoïne heeft therapeutische consequenties voor het toedienen aan vrouwen in de vruchtbare leeftijd (zie rubriek 4.3 "Contra-indicaties", rubriek 4.4 "Bijzondere voorzorgen en waarschuwingen bij gebruik" en rubriek 4.6 "Zwangerschap en borstvoeding").

Mutagenese
Het is in *in vitro* en in *in vivo* testen bij dieren aangetoond dat isotretinoïne niet mutageen of carcinogeen is.

6 FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Inhoud van de capsule
All-rac-a-tocoferylacetaat
Gehydrogeneerde plantaardige olie, type II

Gehydrogeneerde sojaboonolie
Gele bijenwas
Geraffineerde sojaboonolie

Capsule-omhulsel:
Gelatine
Glycerol
Gedeeltelijk gedehydrateerde sorbitolvloeistof
Titaniumdioxide (E171)
Gezuiverde water

5 mg:
Rood ijzeroxide (E172)
Geel ijzeroxide (E172)

10 mg:
Patentblauw V (E131)
Ponceau rood 4R (E124)

20 mg:
Zonnegeel FCF (E110)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities wat betreft de temperatuur. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking. De blister in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Blisterverpakking van oranje PVC/TE/PVdC/aluminiumfolie.

5 mg:
Verpakkingsgrootten: 30 en 100 capsules

10 mg:
Verpakkingsgrootten: 30, 50, 60 en 100 capsules

20 mg:
Verpakkingsgrootten: 30, 50, 60 en 100 capsules

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7 HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Sandoz B.V.
Hospitaaldreef 29
1315 RC Almere
Nederland

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

RVG 124601
RVG 124602
RVG 124603

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 30 april 2020
Datum van laatste verlenging: 5 april 2025

10 DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.4 en 4.8: 02 juli 2026