


Isotretinoïne Aurobindo 10 en 20 mg, capsules	RVG 27577 en 27578	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken		Rev.nr.2312 Pag. 1 van 15

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Isotretinoïne Aurobindo 10 mg, capsules
Isotretinoïne Aurobindo 20 mg, capsules

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke zachte capsule bevat 10 mg isotretinoïne.
Elke zachte capsule bevat 20 mg isotretinoïne.

Hulpstoffen met bekend effect: bevat sojaboonolie, sorbitol (E420), cochenillerood (E124).
Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Zachte capsules.

Isotretinoïne Aurobindo 10 mg: Lichtviolet gekleurde, langwerpige, zachte gelatine capsules, die een geel/oranje ondoorzichtige viskeuze vloeistof bevatten.

Isotretinoïne Aurobindo 20 mg: Kastanjebruin gekleurde, langwerpige, zachte gelatine capsules, die een geel/oranje ondoorzichtige viskeuze vloeistof bevatten.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicatie

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 retinoiden 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

Dit middel mag niet worden gebruikt voor de behandeling van prepuberale acne en wordt niet aanbevolen bij kinderen jonger dan 12 jaar vanwege een gebrek aan gegevens over de werkzaamheid en veiligheid.

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

Isotretinoïne Aurobindo 10 en 20 mg, capsules	RVG 27577 en 27578	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken		Rev.nr.2312 Pag. 2 van 15

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 acne 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 verdere behandeling komt pas in aanmerking als deze periode tenminste verstreken is.

Patiënten met nierinsufficiëntie

Bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie dient de behandeling met een lagere dosis (bijvoorbeeld 10 mg/dag) te worden gestart. Daarna dient de dosis toe te nemen tot 1 mg/kg/dag of totdat de patiënt de maximaal te verdragen dosis 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 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

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

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).


Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Isotretinoïne Aurobindo bevat sojaboon-olie en gedeeltelijk gehydrogeneerde sojaboon-olie.

Isotretinoïne Aurobindo 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)

Isotretinoïne Aurobindo 10 en 20 mg, capsules	RVG 27577 en 27578	
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr.2312	Pag. 3 van 15

4.4 Speciale waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Teratogene effecten

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

Isotretinoïne Aurobindo 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:

- Ernstige van 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 contraceptie die zonder onderbreking wordt toegepast voor 1 maand voorafgaand aan de behandeling, tijdens de behandeling en gedurende 1 maand na beëindiging van de behandeling. Er dienen tenminste één zeer effectieve anticonceptiemethode (dat wil zeggen gebruikeronafhankelijke methode), of twee elkaar aanvullende gebruikerafhankelijke 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 Aurobindo 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, waarbij 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

Isotretinoïne Aurobindo 10 en 20 mg, capsules	RVG 27577 en 27578	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken		Rev.nr.2312 Pag. 4 van 15

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 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 gespecialiseerde arts.

Bij vrouwen die mogelijk het risico lopen zwanger te raken, is een minimum vereiste dat ze tenminste 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 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 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 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

Isotretinoïne Aurobindo 10 en 20 mg, capsules	RVG 27577 en 27578	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken		Rev.nr.2312 Pag. 5 van 15

1 maand na het beëindigen van de behandeling dient de vrouw een laatste zwangerschapstest te ondergaan.

Beperkingen bij het voorschrijven en leveren

Voorschriften met isotretinoïne 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 Aurobindo 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 Aurobindo gebruiken te klein is om geassocieerd te worden met de teratogene effecten van Isotretinoïne Aurobindo. 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 bij 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 acne waargenomen, maar deze neemt gewoonlijk binnen 7-10 dagen af bij voortgezette therapie en aanpassing van de dosis is meestal niet vereist.

Isotretinoïne Aurobindo 10 en 20 mg, capsules	RVG 27577 en 27578	
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr.2312	Pag. 6 van 15

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 post-inflammatoire hyper- of hypopigmentatie op de behandelde gebieden. Waxepilatie 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-acnemiddelen 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 veroorzaken.

Ernstige huidreacties (bijv. 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 zelden gemeld, in sommige gevallen na eerdere toepassing van lokale retinoïden. Allergische huidreacties zijn soms gemeld. Ernstige gevallen van allergische vasculitis, dikwijls met purpura (blauwe en rode vlekken) van de extremiteiten en extra cutane 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). 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 tot mogelijk levensbedreigende rabdomyolyse leiden.

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

Isotretinoïne Aurobindo 10 en 20 mg, capsules	RVG 27577 en 27578	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken		Rev.nr.2312 Pag. 7 van 15

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 Aurobindo en passende behandeling.

Benigne intracraniale hypertensie

Er zijn gevallen van benigne intracraniale hypertensie gemeld; in sommige gevallen in samenhang met gelijktijdig toegediende tetracyclinen (zie rubriek 4.3 en rubriek 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).

Lipid metabolisme

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 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 maagdarmsstelsel

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 Aurobindo 10 en 20 mg, capsules	RVG 27577 en 27578	
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr.2312	Pag. 8 van 15

Informatie betreffende sommige bestanddelen

Isotretinoïne Aurobindo bevat sojaolie en dient niet te worden gebruikt bij allergie voor pinda's of soja, gebruik dit geneesmiddel niet.

De kleurstof Cochenillerood (E124) kan allergische reacties veroorzaken.

Isotretinoïne Aurobindo bevat sorbitol. Patiënten met aangeboren problemen met fructose intolerantie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per 10 mg en 20 mg zachte capsules, 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 gelijktijdig 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 en topische keratolytische of exfoliatieve antiacnemiddelen dient vermeden te worden 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). Vrouwen in de vruchtbare leeftijd moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens en tot één maand na de behandeling. 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 patiënt moet voor evaluatie en advies verwezen worden naar een gespecialiseerde arts 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 kind dat wordt blootgesteld via de moedermelk, isotretinoïne gecontra-indiceerd tijdens het geven van borstvoeding (zie rubriek 4.3) .

Vruchtbaarheid

Isotretinoïne Aurobindo 10 en 20 mg, capsules	RVG 27577 en 27578	
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr.2312	Pag. 9 van 15

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 kan mogelijk de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen beïnvloeden.

Er zijn een aantal gevallen van verminderd zicht in het donker voorgekomen tijdens isotretinoïne therapie 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 visuele stoornissen zijn zeer zelden gemeld. Patiënten moeten worden gewaarschuwd dat als zij deze bijwerkingen ervaren, zij geen auto dienen te rijden, geen machines dienen te bedienen of aan andere activiteiten deel te nemen, waar de symptomen hetzij zichzelf of anderen in gevaar zouden kunnen brengen.

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 huid, droge slijmvliezen bijvoorbeeld van de lippen (cheilitis), droog neusslijmvlies (epistaxis), droge ogen, conjunctivitis.

Tabel met bijwerkingen


De incidentie van de bijwerkingen werd berekend op basis van de samengevoegde gegevens uit klinische studies (824 patiënten) en de gegevens die beschikbaar zijn gekomen sinds het in de handel brengen worden gepresenteerd in de onderstaande tabel. De bijwerkingen worden hieronder vermeld volgens de MedDRA systeem orgaan klasse (SOC) en categorieën van frequentie. De frequenties zijn gedefinieerd als: Zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1000$), zeer zelden ($< 1/10.000$) en niet bekend (kan niet worden bepaald op basis van de beschikbare gegevens). Binnen elke frequentiegroep en SOC zijn de bijwerkingen gepresenteerd in volgorde van afnemende ernst.

Tabel 1 Lijst van bijwerkingen in tabelvorm bij patiënten die met isotretinoïne werden behandeld

<i>Infecties en parasitaire aandoeningen</i>	
Zeer zelden	Gram positieve (mucocutane) bacteriële infectie
<i>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</i>	
Zeer vaak	Anemie, verhoogde bloedbezinking, trombocytopenie, trombocytose
Vaak	Neutropenie
Zeer zelden	Lymfadenopathie
<i>Immuunsysteemaandoeningen</i>	
Zelden	Allergische huidreacties, anafylactische reacties, overgevoeligheid

Isotretinoïne Aurobindo 10 en 20 mg, capsules	RVG 27577 en 27578	
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken		Rev.nr.2312 Pag. 10 van 15

<i>Voedings- en stofwisselingstoornissen</i>	
Zeer zelden	Diabetes mellitus, hyperurikemie
<i>Psychische stoornissen</i>	
Zelden	Depressie, verergering van depressie, agressieve neigingen, angst, stemmingswisselingen
Zeer zelden	Abnormaal gedrag, psychotische aandoening, zelfmoordneiging, suïcidepoging, suïcide
<i>Zenuwstelselaandoeningen</i>	
Vaak	Hoofdpijn
Zeer zelden	Benigne intracraniale hypertensie, convulsies, slaperigheid, duizeligheid
<i>Oogaandoeningen</i>	
Zeer vaak	Blefaritis, conjunctivitis, droge ogen, oogirritatie
Zeer zelden	Wazig zien, cataract, kleurenblindheid (gebrekkig kleuren zien), contactlensintolerantie, troebele cornea, nachtblindheid, keratitis, papiloedeem (als een teken van benigne intracraniale hypertensie), fotofobie, storingen van het gezichtsvermogen
<i>Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen</i>	
Zeer zelden	Verminderd gehoor
<i>Bloedvataandoeningen</i>	
Zeer zelden	Vasculitis (bv Wegener's granulomatosis, allergische vasculitis)
<i>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</i>	
Vaak	Epistaxis, droge neus, nasofaryngitis
Zeer zelden	Bronchospasme (vooral bij astmapatiënten), heesheid
<i>Maagdarmstelselaandoeningen</i>	
Zeer zelden	Colitis, ileitis, droge keel, gastro-intestinale bloeding, bloederige diarree en inflammatoire darmaandoening, misselijkheid, pancreatitis (zie rubriek 4.4)
<i>Lever- en galaandoeningen</i>	
Zeer vaak	Verhoogd transaminase (zie rubriek 4.4)
Zeer zelden	Hepatitis
<i>Huid- en onderhuidaandoeningen</i>	
Zeer vaak	Cheilitis, dermatitis, droge huid, gelokaliseerde exfoliatie, pruritus, erythemateuze uitslag, broze huid (risico van trauma bij wrijven)
Zelden	Alopecia
Zeer zelden	Acne fulminans, verergering acne (opflakking acne), erytheem (faciaal), exantheem, aandoeningen aan het haar, hirsutisme, nageldystrofie, paronychia, lichtovergevoelighedsreactie, pyogeen granuloma, hyperpigmentatie van de huid, toegenomen zweten
Niet bekend	Erythema multiforme, Stevens-Johnson Syndroom, toxische epidermale necrolyse

Isotretinoïne Aurobindo 10 en 20 mg, capsules	RVG 27577 en 27578	
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken		Rev.nr.2312 Pag. 11 van 15

<i>Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen</i>	
Zeer vaak	Artralgie, myalgie, rugpijn (vooral bij kinderen en adolescenten)
Zeer zelden	Artritis, calcinosis (ligamenten en pezen), vroegtijdige sluiting epifysairschijf, exostose (hyperostose), verminderde botdichtheid, tendonitis
Niet bekend*	Rhabdomyolyse, Sacro-iliitis
<i>Nier- en urinewegaandoeningen</i>	
Zeer zelden	Glomerulonefritis
Niet bekend*	Urethritis
<i>Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen</i>	
Niet bekend	Seksuele disfunctie, waaronder erectiestoornis, verminderd libido, gynaecomastie, vulvovaginale droogheid
<i>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</i>	
Zeer zelden	Granulatieweefsel (toegenomen vorming), malaise
<i>Onderzoeken</i>	
Zeer vaak	Verhoogde bloedtriglyceriden, verlaagd HDL
Vaak	Verhoogd bloedcholesterol, verhoogd bloedglucose, haematurie, proteïnurie
Zeer zelden	Verhoogd creatininefosfokinase in het bloed

* kan niet worden vastgesteld op basis van de beschikbare gegevens

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 groep: Retinoïde voor de behandeling van acne. ATC code: D10BA01

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 talgkliergrootte. Voorts is een anti-inflammatoir effect in de dermis van isotretinoïne vastgesteld.

Isotretinoïne Aurobindo 10 en 20 mg, capsules	RVG 27577 en 27578	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken		Rev.nr.2312 Pag. 12 van 15

Klinische effectiviteit 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 maag-darmkanaal 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 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 (alle 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 acnepatiënten gemiddeld 19 uur. De terminale halfwaardetijd van 4-oxo-isotretinoïne is langer en bedraagt gemiddeld 29 uur.

Isotretinoïne Aurobindo 10 en 20 mg, capsules	RVG 27577 en 27578	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken		Rev.nr.2312 Pag. 13 van 15

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

Leverinsufficiëntie

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

Nierinsufficiëntie

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, kwam 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, rubriek 4.4 en rubriek 4.6).

Mutagenese


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

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Capsule inhoud

Geraffineerde sojaboonolie
DL-alfa-tocoferol (E 307a)
Dinatriumedetaat
Butylhydroxyanisol (E 320)
gehydrolyseerde plantaardige olie
Gedeeltelijk gehydrolyseerde sojaboonolie

Isotretinoïne Aurobindo 10 en 20 mg, capsules	RVG 27577 en 27578	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr.2312	Pag. 14 van 15

Gele bijenwas

Capsulewand

Isotretinoïne Aurobindo 10 mg capsules

Gelatine

Glycerol 98-101 %

Sorbitol 70 %

Gezuiverd water

Cochenillerood A (E 124)

Zwart ijzeroxide (E 172)

Titaniumdioxide (E 171).

Isotretinoïne Aurobindo 20 mg capsules

Gelatine

Glycerol 98-101 %

Sorbitol 70 %

Gezuiverd water

Cochenillerood A (E 124)

Indigotine (E132)

Titaniumdioxide (E 171).

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Geen.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

PVC/PVDC/aluminiumfolie doordrukstrips.

Verpakkingsgrootten: 20, 30, 50, 60, 90 of 100 capsules.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Instructies voor gebruik en verwerking


Geen bijzondere vereisten.

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

Aurobindo Pharma B.V.

Baarnsche Dijk 1

3741 LN Baarn

Isotretinoïne Aurobindo 10 en 20 mg, capsules	RVG 27577 en 27578	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken		Rev.nr.2312 Pag. 15 van 15

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Isotretinoïne Aurobindo 10 mg, capsule: RVG 27577.
Isotretinoïne Aurobindo 20 mg, capsule: RVG 27578.

9. DATUM VAN GOEDKEURING/VERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlenging van de vergunning: 24 september 2002

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE SAMENVATTING

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft een wijziging van de opmaak: 24 januari 2024