

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Isotiorga 10 mg zachte capsules

Isotiorga 20 mg zachte capsules

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Isotiorga 10 mg: elke zachte capsule bevat 10 mg isotretinoïne.

Isotiorga 20 mg: elke zachte capsule bevat 20 mg isotretinoïne.

Hulpstoffen met bekend effect:

Elke zachte capsule van 10 mg bevat:

- ongeveer 147 mg sojaolie [geraffineerde sojaolie, gehydrogeneerde sojaolie en gehydrogeneerde plantaardige olie (sojaolie, type II)]
- tot 5 mg sorbitol en
- minder dan 1 mg ponceau-rood 4R (E-124).

Elke zachte capsule van 20 mg bevat:

- ongeveer 294 mg sojaolie [geraffineerde sojaolie, gehydrogeneerde sojaolie en gehydrogeneerde plantaardige olie (sojaolie, type II)]
- tot 7 mg sorbitol en
- minder dan 1 mg zonnegeel FCF (E-110).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Capsule, zacht.

Isotiorga 10 mg: violet, maat 3, ovale zachte capsules. De lengte van de capsule is ongeveer 11,1 mm en de breedte is ongeveer 6,8 mm.

Isotiorga 20 mg: gebroken wit tot crème, maat 6, 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 acne (zoals nodulaire of conglobate acne of acne met risico op blijvende littekenvorming) die resistent zijn tegen adequate standaardbehandelingen met systemische antibacteriële stoffen en topische therapie.

Het product is bestemd voor volwassenen, met inbegrip van jongeren tot 18 jaar en ouderen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Isotiorga 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.

De capsules moeten een- tot tweemaal daags met voedsel worden ingenomen.

Pediatrische patiënten

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

Volwassenen, inclusief jongeren tot 18 jaar en ouderen

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

De remissie- en recidiefpercentages op lange termijn hangen nauwer samen met de totale toegediende dosis dan met de duur van de behandeling of met de dagelijkse dosis. Gebleken is dat er na een cumulatieve behandelingsdosis van 120-150 mg/kg geen substantieel bijkomend voordeel te verwachten valt. De duur van de behandeling zal afhangen van de individuele dagelijkse dosis. Een behandelingskuur van 16-24 weken is gewoonlijk voldoende om remissie te bereiken.

Bij de meeste patiënten is de acne na één behandeling volledig verdwenen. In geval van een definitieve terugval kan een nieuwe kuur met isotretinoïne worden overwogen met dezelfde dagelijkse dosis en cumulatieve behandelingsdosis. Aangezien een verdere verbetering van de acne tot 8 weken na het stopzetten van de behandeling kan worden waargenomen, moet een nieuwe kuur pas worden overwogen nadat ten minste deze periode is verstreken.

Patiënten met een gestoorde nierfunctie

Bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie moet de behandeling met een lagere dosis (bv. 10 mg/dag) worden gestart. De dosis moet dan worden verhoogd tot 1 mg/kg/dag of tot de patiënt de maximaal verdraagbare dosis krijgt (zie rubriek 4.4).

Patiënten met intolerantie

Bij patiënten die een ernstige intolerantie voor de aanbevolen dosis vertonen, kan de behandeling met een lagere dosis worden voortgezet, met als gevolg een langere therapieduur en een hoger risico op terugval. Om bij deze patiënten voor zover mogelijk het maximale effect te behalen, dient de behandeling te worden voortgezet met de hoogste dosis die wordt verdragen.

Wijze van toediening

Oraal gebruik.

4.3 Contra-indicaties

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

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

Isotiorga is ook gecontra-indiceerd bij patiënten met overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen. Isotiorga bevat geraffineerde sojaolie, gehydrogeneerde plantaardige olie en gehydrogeneerde sojaolie. Daarom is Isotiorga gecontra-indiceerd bij patiënten die allergisch zijn voor pinda's of soja.

Isotiorga is ook gecontra-indiceerd bij patiënten

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

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Teratogene effecten

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

ISOTIORGA 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.

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

- Zije heeft ernstige acne (zoals nodulaire, conglobate acne of acne met risico op blijvende littekenvorming) die resistent is tegen adequate kuren van standaardtherapie met systemische antibacteriële middelen en topische therapie (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 gebruikersonafhankelijke 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 begint.

Vervolgconsulten

Vervolgconsulten dienen met regelmaat te worden gehouden, bij voorkeur op maandelijks 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

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

Beperkingen bij het voorschrijven en leveren

Voorschriften met Isotiorga 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 Isotiorga 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 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 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 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 de huid en onderhuidse weefsels

In de beginfase van de therapie wordt nu en dan een acute verergering 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.

Blootstelling aan intens zonlicht of UV-straling moet worden vermeden. Indien nodig moet een zonnebrandmiddel met een hoge beschermingsfactor van ten minste SPF 15 worden gebruikt.

Agressieve chemische dermabrasie en laserbehandeling van de huid moeten worden vermeden bij patiënten die isotretinoïne gebruiken gedurende een periode van 5-6 maanden na het einde van de behandeling wegens het risico op hypertrofische littekenvorming op atypische plaatsen en zeldzamer postinflammatoire hyper- of hypopigmentatie op de behandelde gebieden. Ontharing met was moet worden vermeden bij patiënten die isotretinoïne gebruiken gedurende ten minste 6 maanden na de behandeling, wegens het risico op epidermolysen.

Gelijktijdige toediening van isotretinoïne met topische keratolytische of exfoliërende anti-acne middelen moet worden vermeden omdat de irritatie lokaal kan toenemen (zie rubriek 4.5).

Patiënten moet worden geadviseerd om vanaf het begin van de behandeling een vochtinbrengende zalf of crème voor de huid en een lippenbalsem te gebruiken, omdat Isotiorga waarschijnlijk droogheid van de huid en de lippen veroorzaakt.

Er zijn post-marketing meldingen geweest van ernstige huidreacties (b.v. erythema multiforme (EM), Stevens-Johnson-syndroom (SJS) en toxische epidermale necrolyse (TEN)) in verband met het gebruik van isotretinoïne. Aangezien deze voorvallen moeilijk te onderscheiden kunnen zijn van andere huidreacties die kunnen optreden (zie rubriek 4.8), moeten patiënten worden gewezen op de tekenen en symptomen en nauwlettend worden gecontroleerd op ernstige huidreacties. Als een ernstige huidreactie wordt vermoed, moet de behandeling met isotretinoïne worden stopgezet.

Allergische reacties

Anafylactische reacties zijn zelden gemeld, in sommige gevallen na eerdere topische blootstelling aan retinoiden. Allergische huidreacties worden soms gemeld. Ernstige gevallen van allergische vasculitis, vaak met purpura (blauwe plekken en rode vlekken) van de ledematen en extracutane betrokkenheid zijn gemeld. Ernstige allergische reacties vereisen een onderbreking van de therapie en zorgvuldige controle.

Isotiorga 10 mg: Ponceau 4R. Kan allergische reacties veroorzaken.

Isotiorga 20 mg: Zonnegeel FCF. Kan allergische reacties veroorzaken.

Oogaandoeningen

Droge ogen, troebelingen in de cornea, slechter zien in het donker en keratitis verdwijnen gewoonlijk 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 een vette oogzalf aan te brengen of door een traanvervangende therapie toe te passen. Intolerantie voor contactlenzen kan optreden, waardoor de patiënt tijdens de behandeling een bril moet dragen.

Verminderd nachtzicht is ook gemeld en het begin daarvan was bij sommige patiënten plotseling (zie rubriek 4.7). Patiënten met visuele problemen moeten worden doorverwezen voor een deskundig oogheelkundig advies. Stopzetting van Isotiorga kan nodig zijn.

Aandoeningen van spieren, skelet en bindweefsel

Myalgie, gewrichtspijn en verhoogde serumcreatinefosfokinasewaarden zijn gemeld bij patiënten die isotretinoïne kregen, vooral bij degenen die zware lichamelijke activiteit

verrichtten (zie rubriek 4.8). In sommige gevallen kan dit leiden tot levensbedreigende rhabdomyolyse.

Botafwijkingen, waaronder voortijdige sluiting van de epifysairschijf, hyperostose en verkalking van pezen en ligamenten, zijn opgetreden na verscheidene jaren toediening in zeer hoge doses voor de behandeling van keratinisatiestoornissen. De hoogte van de dosis, de duur van de behandeling en de totale cumulatieve dosis bij deze patiënten waren in het algemeen veel hoger dan die welke voor de behandeling van acne worden aanbevolen.

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 Isotiorga en passende behandeling.

Goedaardige intracraniële hypertensie

Er zijn gevallen van goedaardige intracraniële hypertensie gerapporteerd, waarvan sommige gepaard gingen met gelijktijdig gebruik van tetracyclinen (zie rubriek 4.3 en rubriek 4.5). Tekenen en symptomen van goedaardige intracraniële hypertensie zijn onder meer hoofdpijn, misselijkheid en braken, gezichtsstoornissen en papiloedeem. Patiënten die goedaardige intracraniële hypertensie ontwikkelen, moeten onmiddellijk stoppen met Isotiorga.

Lever- en galaandoeningen

De leverenzymen moeten worden gecontroleerd vóór de behandeling, één maand na het begin van de behandeling en vervolgens om de drie maanden, tenzij een frequentere controle klinisch geïndiceerd is. Voorbijgaande en omkeerbare verhogingen van levertransaminasen zijn gemeld. In veel gevallen lagen deze veranderingen binnen het normale bereik en keerden de waarden tijdens de behandeling terug naar de uitgangswaarden. In geval van aanhoudende klinisch relevante verhoging van de transaminasespiegels dient echter verlaging van de dosis of stopzetting van de behandeling te worden overwogen.

Nierinsufficiëntie

Nierinsufficiëntie en nierfalen hebben geen invloed op de farmacokinetiek van isotretinoïne. Daarom kan Isotiorga worden gegeven aan patiënten met nierinsufficiëntie. Het wordt echter aanbevolen om patiënten met een lage dosis te laten beginnen en deze tot de maximaal verdraagbare dosis te titreren (zie rubriek 4.2).

Lipidenmetabolisme

De serumlipiden (nuchtere waarden) moeten worden gecontroleerd vóór de behandeling, één maand na het begin van de behandeling en vervolgens om de drie maanden, tenzij een frequentere controle klinisch geïndiceerd is. Verhoogde waarden van de serumlipiden worden gewoonlijk weer normaal bij verlaging van de dosis of stopzetting van de behandeling en kunnen ook reageren op dieetmaatregelen.

Isotretinoïne is in verband gebracht met een stijging van de plasmatriglyceridewaarden. Isotiorga moet worden gestaakt als hypertriglyceridemie niet op een aanvaardbaar niveau kan worden gehouden of als symptomen van pancreatitis optreden (zie rubriek 4.8). Waarden van meer dan 800 mg/dL of 9 mmol/L worden soms in verband gebracht met acute pancreatitis, die fataal kan zijn.

Gastro-intestinale aandoeningen

Isotretinoïne is in verband gebracht met inflammatoire darmziekten (met inbegrip van regionale ileitis) bij patiënten zonder een voorgeschiedenis van darmaandoeningen. Patiënten die ernstige (hemorragische) diarree ervaren, moeten onmiddellijk stoppen met Isotiorga.

Fructose-intolerantie

Isotiorga bevat sorbitol. Patiënten met erfelijke fructose-intolerantie (HFI) mogen dit geneesmiddel niet innemen.

Patiënten met een hoog risico

Bij patiënten met diabetes, obesitas, alcoholmisbruik of een vetstofwisselingsstoornis die met Isotiorga worden behandeld, kunnen frequentere controles van de waarden van serumlipiden en/of glucose in het bloed noodzakelijk zijn. Er zijn verhoogde nuchtere bloedsuikerwaarden gerapporteerd en er zijn nieuwe gevallen van diabetes gediagnosticeerd tijdens een behandeling met isotretinoïne.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Patiënten mogen niet gelijktijdig vitamine A als medicatie innemen vanwege het risico op het ontwikkelen van hypervitaminose A.

Gevalen van goedaardige intracranieële hypertensie (pseudotumor cerebri) zijn gemeld bij gelijktijdig gebruik van isotretinoïne en tetracyclinen. Daarom moet gelijktijdige behandeling met tetracyclinen worden vermeden (zie rubriek 4.3 en rubriek 4.4).

Gelijktijdige toediening van isotretinoïne met topische keratolytische of exfoliërende anti-acne middelen moet worden vermeden omdat de irritatie lokaal kan toenemen (zie rubriek 4.4).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap:

Zwangerschap is een absolute contra-indicatie voor behandeling met Isotiorga (zie rubriek 4.3). Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten een maand voorafgaand aan de behandeling, tijdens, en tot een maand na de behandeling een effectief voorbehoedsmiddel gebruiken. Indien de vrouw ondanks deze voorzorgsmaatregelen toch zwanger wordt tijdens de behandeling met Isotiorga of in de maand erna, bestaat er een groot risico op zeer ernstige misvorming van de foetus.

De foetale misvormingen die in verband worden gebracht met blootstelling aan isotretinoïne omvatten afwijkingen aan het centrale zenuwstelsel (hydrocefalie, cerebellaire misvorming/afwijkingen, microcefalie), gezichts-dysmorphie, gespleten gehemelte, uitwendige oorafwijkingen (afwezigheid van uitwendig oor, kleine of afwezige uitwendige gehoorkanalen), oogafwijkingen (microftalmie), cardiovasculaire afwijkingen (conotruncale misvormingen zoals tetralogie van Fallot, transpositie van de grote vaten, septumdefecten) en afwijkingen van de thymusklier en de bijschildklier. Er is ook een verhoogde incidentie van spontane abortus.

Als een vrouw die met Isotiorga wordt behandeld, zwanger wordt, moet de behandeling worden stopgezet en moet de patiënt voor beoordeling en advies worden doorverwezen naar een arts die gespecialiseerd is in of ervaring heeft met teratologie.

Borstvoeding:

Isotretinoïne is zeer lipofiel en daarom is het zeer waarschijnlijk dat isotretinoïne in de moedermelk terecht komt. Vanwege de kans op bijwerkingen waaraan het kind via de moedermelk wordt blootgesteld, is het gebruik van isotretinoïne gecontra-indiceerd bij zogende moeders (zie rubriek 4.3).

Vruchtbaarheid:

Isotretinoïne heeft in therapeutische doses geen invloed op het aantal, de beweeglijkheid en de morfologie van de spermacellen en brengt de vorming en ontwikkeling van het embryo niet in gevaar indien de man isotretinoïne inneemt.

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

Isotiorga kan mogelijk van invloed zijn op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen.

Een aantal gevallen van verminderd nachtzicht heeft zich voorgedaan tijdens de behandeling met isotretinoïne en in zeldzame gevallen hield dit aan na de behandeling (zie rubriek 4.4 en rubriek 4.8). Omdat het bij sommige patiënten plotseling optrad, moeten patiënten op dit mogelijke probleem worden gewezen en worden gewaarschuwd voorzichtig te zijn bij het besturen van een voertuig of het bedienen van machines.

Slaperigheid, duizeligheid en gezichtsstoornissen zijn zeer zelden gemeld. Patiënten moeten worden gewaarschuwd dat als zij deze bijwerkingen ervaren, ze niet mogen autorijden, geen machines mogen bedienen en geen andere activiteiten mogen ondernemen waarbij de symptomen henzelf of anderen in gevaar zouden kunnen brengen.

4.8 Bijwerkingen

Sommige bijwerkingen van het gebruik van isotretinoïne zijn dosisgebonden. De bijwerkingen zijn over het algemeen omkeerbaar na wijziging van de dosis of stopzetting van de behandeling; sommige kunnen echter aanhouden nadat de behandeling is stopgezet. De volgende symptomen zijn de meest gemelde bijwerkingen van isotretinoïne: droge huid, droge slijmvliezen, bijvoorbeeld van de lippen (cheilitis), het neusslijmvlies (epistaxis), en de ogen (conjunctivitis).

Tabel van bijwerkingen

In de onderstaande tabel wordt de incidentie van de bijwerkingen aangegeven, berekend op basis van gecombineerde klinische proeven bij 824 patiënten en van post-marketinggegevens. De bijwerkingen worden hieronder vermeld per klasse van orgaansystemen (SOC) volgens MedDRA en per frequentiecategorie.

Frequentiecategorieën worden als volgt gedefinieerd: 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 $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$), onbekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen elke frequentiegroep en SOC worden de bijwerkingen weergegeven in volgorde van afnemende ernst.

Klasse van orgaansystemen	Zeer vaak	Vaak	Zelden	Zeer zelden	Onbekend*
Infecties en parasitaire aandoeningen				Infectie met grampositieve (mucocutane) bacteriën	
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Trombocytopenie, anemie, trombocytose, verhoogde bezinkingsnelheid van rode bloedcellen	Neutropenie		Lymfadenopathie	
Immuunsysteemaandoeningen			Anafylactische reacties, overgevoe-		

			ligheid, allergische huidreactie		
Voedings- en stofwisselings- stoornissen				Diabetes mellitus, hyperurikemie	
Psychische stoornissen			Depressie, vererger- ing van depressie, agressieve neigingen, angst, stemmings wisselin- gen	Zelfmoord, zelfmoordpo- ging, zelfmoordnei- ging, psychotische aandoening, abnormaal gedrag	
Zenuwstelsel- aandoeningen		Hoofdpijn		Benigne intracranieële hypertensie, convulsies, slaperigheid, duizeligheid	
Oogaandoe- ningen	Blepharitis, conjunctivitis, droge ogen, geïrriteerde ogen			Papiloedeem (als teken van goedaardige intracranieële hypertensie), cataract, kleurenblind- heid (gebrekkig kleuren kunnen zien), contactlensin- tolerantie, corneale troebelheid, verminderd nachtzicht, keratitis, fotofobie, visuele stoornissen, wazig zien	
Evenwichts- orgaan- en ooraandoe- ningen				Verminderd gehoor	
Bloedvat- aandoeningen				Vasculitis (bijvoorbeeld Wegener's granulomatosis, allergische vasculitis)	
Ademhalings- stelsel-, borstkas- en mediastinum- aandoeningen		Nasofaryngi- tis, epistaxis, droog neusslijmvlies		Bronchospasme (vooral bij patiënten met astma), heesheid	
Maagdarmstel- sel-				Inflammatoire darmziekten,	

aandoeningen				colitis, ileitis, pancreatitis, gastro-intestinale bloedingen, hemorragische diarree, misselijkheid, droge keel (zie rubriek 4.4)	
Lever- en gal-aandoeningen	Verhoogde transaminase (zie rubriek 4.4)			Hepatitis	
Huid- en onderhuid-aandoeningen	Pruritus, erythematuze huiduitslag, dermatitis, cheilitis, droge huid, plaatselijke schilfering, kwetsbare huid (kans op wrijvings-trauma)		Alopecia	Acne fulminans, verergerde acne (opflakking van acne), erytheem (gezicht), exantheem, haaraandoeningen, hirsutisme, nageldystrofie, paronychia, lichtgevoeligheid, pyogeen granuloom, hyperpigmentatie van de huid, meer zweten	Erythema multiforme, Stevens-Johnson-syndroom, toxische epidermale necrolyse
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	Artralgie, myalgie, rugpijn (vooral bij kinderen en adolescenten)			Artritis, calcinose (verkalking van ligamenten en pezen), voortijdige fusie van epifyse, exostose, (hyperostose), verminderde botdichtheid, peesontsteking	Rhabdomyolyse Sacro-iliitis
Nier- en urineweg-aandoeningen				Glomerulonefritis	Uretritis
Voortplantingsstelsel- en borst-aandoeningen					Seksuele disfunctie waaronder erectiestoornissen en verminderd libido, gynaecomastie, vulvovaginale droogheid
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatssto-				Granulatieweefsel (verhoogde vorming van), malaise	

nissen					
Onderzoeken	Verhoogde triglyceride-waarden in het bloed, verlaagde high-density-lipoproteïne	Verhoogde cholesterol-waarden in het bloed, verhoogde glucosewaarden in het bloed, hematurie, proteïnurie		Verhoogde creatine-fosfokinase-waarden in het bloed	

*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

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten

www.fagg.be

Afdeling Vigilantie:

Website: www.eenbijwerkingmelden.be

e-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9 Overdosering

Isotretinoïne is een derivaat van vitamine A. Hoewel de acute toxiciteit van isotretinoïne laag is, kunnen in accidentele gevallen van overdosering tekenen van hypervitaminose A optreden. Verschijnselen van acute vitamine A-toxiciteit zijn onder meer ernstige hoofdpijn, misselijkheid of braken, slaperigheid, prikkelbaarheid en jeuk. De tekenen en symptomen van accidentele of opzettelijke overdosering met isotretinoïne zouden waarschijnlijk vergelijkbaar zijn. Deze symptomen zullen naar verwachting omkeerbaar zijn en verdwijnen zonder dat behandeling nodig is.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Middelen tegen acne, retinoïden voor de behandeling van acne.

ATC-code: D10BA01

Werkingsmechanisme

Isotretinoïne is een stereoisomeer van all-trans-retinoïnezuur (tretinoïne). Het precieze werkingsmechanisme van isotretinoïne is nog niet in detail duidelijk. Wel staat vast dat de verbetering van het klinische beeld van ernstige acne samenhangt met de onderdrukking van de talgproductie en een histologisch aangetoonde vermindering van de omvang van de talgklieren. Bovendien is een ontstekingsremmend effect van isotretinoïne op de huid 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. Hierna ontstaat er een comedo, uiteindelijk gevolgd door ontstekingsletsels. Isotretinoïne remt de proliferatie van

sebocytten en lijkt bij acne te werken doordat het de normale celdifferentiatie herstelt. Talg is een belangrijk substraat voor de groei van propionibacterium-acne 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. Wanneer isotretinoïne met voedsel wordt ingenomen, wordt de biologische beschikbaarheid verdubbeld 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 van isotretinoïne 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 ten gevolge 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 belangrijkste 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 cyclus kan bij de mens een belangrijke rol spelen in de farmacokinetiek van isotretinoïne. In vitro metabolismestudies hebben aangetoond dat verscheidene 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 werden 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 retinoïde en de endogene retinoïdeconcentraties worden binnen ongeveer twee weken na het beëindigen van de behandeling met isotretinoïne bereikt.

Afgenomen leverfunctie

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

Nierfunctiestoornis

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

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Acute toxiciteit

De acute orale toxiciteit van isotretinoïne werd bepaald bij verschillende diersoorten. 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 gedurende 2 jaar (dosering isotretinoïne 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 omkeerbaar na het stoppen met isotretinoïne. Zelfs proefdieren in een algemeen slechte conditie herstelden grotendeels binnen één tot twee weken.

Teratogeniciteit

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

Vanwege het teratogene potentieel van isotretinoïne zijn er therapeutische gevolgen voor de toediening aan vrouwen in de vruchtbare leeftijd (zie rubriek 4.3, rubriek 4.4, en rubriek 4.6).

Mutageniteit

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

all-rac- α -tocoferylacetaat
gehydrogeneerde plantaardige olie, type II
gehydrogeneerde sojaolie
gele bijenwas
geraffineerde sojaolie
gelatine
glycerol
gedeeltelijk gedehydrateerde sorbitolvloeistof
titaandioxide (E-171)
gezuiverd water

10 mg: patentblauw V (E-131)
ponceau-rood 4R (E-124).

20 mg: zonnegeel FCF (E-110).

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

Isotiorga 10 mg zachte capsules: 3 jaar.

Isotiorga 20 mg zachte capsules: 3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking. De blisterverpakking in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Blisterverpakkingen van oranje PVC/TE/PVdC/aluminiumfolie.

Zachte capsules 10 mg

Presentaties: 30, 50, 60 en 100 capsules

Zachte capsules 20 mg

Presentaties: 30, 50, 60 en 100 capsules

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

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

Laboratoires Bailleul S.A.
14-16 Avenue Pasteur
L-2310 Luxembourg
LUXEMBURG

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

Isotiorga 10 mg zachte capsules: BE596071

Isotiorga 20 mg zachte capsules: BE596080

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 11/02/2022

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Goedkeuringsdatum: 01/2025