SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

ISOCURAL 5 mg, zachte capsules
ISOCURAL 10 mg, zachte capsules
ISOCURAL 20 mg, zachte capsules
ISOCURAL 40 mg, zachte capsules

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

ISOCURAL 5 mg, zachte capsule
Elke zachte capsule bevat 5 mg isotretinoïne.
Hulpstof met bekend effect: 52,1 mg geraffineerde sojaboonolie per zachte capsule.
Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

ISOCURAL 10 mg, zachte capsule
Elke zachte capsule bevat 10 mg isotretinoïne.
Hulpstof met bekend effect: 104,2 mg geraffineerde sojaboonolie per zachte capsule.
Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

ISOCURAL 20 mg, zachte capsule
Elke zachte capsule bevat 20 mg isotretinoïne.
Hulpstof met bekend effect: 208,4 mg geraffineerde sojaboonolie per zachte capsule.
Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

ISOCURAL 40 mg, zachte capsule
Elke zachte capsule bevat 40 mg isotretinoïne.
Hulpstof met bekend effect: 191,50 mg geraffineerde sojaboonolie per zachte capsule.
Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Capsule, zacht.

Elke capsule van 5 mg heeft een tweekleurig, ondoorzichtig, rood/bruin en crèmekleurig gelatineomhulsel met een felle gele/oranje vulling en is aan één zijde met het logo “5” bedrukt.

Elke capsule van 10 mg heeft een rood/bruin gelatineomhulsel met een felle gele/oranje vulling en is aan één zijde met het logo “I 10” bedrukt.

Elke capsule van 20 mg heeft een tweekleurig, ondoorzichtig, rood/bruin en crèmekleurig gelatineomhulsel met een felle gele/oranje vulling en is aan één zijde met het logo “I 20” bedrukt.

Elke capsule van 40 mg heeft een oranje/bruin ondoorschijnend gelatineomhulsel met een felle oranje/gele vulling en is aan één zijde met het logo “I40” bedrukt.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Ernstige vormen van acne (zoals nodulaire acne en 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

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

Dosering

- *Volwassenen inclusief adolescenten en ouderen:*

Een behandeling met isotretinoïne moet worden gestart met een dosis van 0,5 mg/kg/dag.

De therapeutische respons op isotretinoïne en sommige bijwerkingen zijn dosisafhankelijk en variëren per patiënt. Dit maakt een individuele doseringsaanpassing tijdens de behandeling noodzakelijk. Bij de meeste patiënten varieert de dosis van 0,5 tot 1 mg/kg/dag.

Remissie op lange termijn en de mate van recidief hangen eerder samen met de totale toegediende dosis dan met de behandelingsduur of de dagelijkse dosis. Het is aangetoond dat geen substantieel beter resultaat te verwachten valt als de cumulatieve behandelingsdosis hoger is dan 120-150 mg/kg. De behandelingsduur zal afhangen van de individuele dagelijkse dosis. Een behandelingskuur van 16-24 weken is normaliter voldoende om een remissie te bereiken.

Bij de meeste patiënten verdwijnt de acne volledig met één enkele behandelingskuur. In geval van een duidelijk recidief kan een nieuwe behandelingskuur met isotretinoïne overwogen worden met dezelfde dagelijkse dosis en cumulatieve behandelingsdosis. Na het staken van de behandeling kan gedurende 8 weken een verdere verbetering worden waargenomen, zodat een verdere behandelingskuur pas in aanmerking komt als deze periode tenminste verstreken is.

- *Bijzondere populaties*

  - Patiënten met ernstige nierinsufficiëntie

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

  - Patiënten met intolerantie

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

- *Pediatrische patiënten*

Isotretinoïne is niet geïndiceerd voor de behandeling van prepuberale acne en het wordt niet aanbevolen bij patiënten jonger dan 12 jaar aangezien de veiligheid en de werkzaamheid in deze leeftijdsgroep niet zijn vastgesteld.

Wijze van toediening

Oraal gebruik. De capsules dienen eenmaal 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 "Zwangerschap en borstvoeding").

Isotretinoïne is gecontra-indiceerd bij vrouwen op vruchtbare leeftijd tenzij aan alle voorwaarden van het Programma ter voorkoming van zwangerschap wordt voldaan (zie rubriek 4.4 "Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik").

Isotretinoïne is ook gecontra-indiceerd bij patiënten:

- met leverinsufficiëntie
- met sterk verhoogde lipidenspiegels in het bloed
- met hypervitaminose A
- met overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen
- die allergisch zijn voor pinda- of sojaboonolie vermits Isocural sojaboonolie bevat
- die gelijktijdig behandeld worden met tetracyclinen (zie rubriek 4.5 "Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie").
- die vitamine A krijgen
- die andere retinoïden krijgen (acitretine, alitretinoïne)

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Teratogene effecten

ISOCURAL is een sterk teratogeen voor de mens en veroorzaakt een hoge frequentie van ernstige en levensbedreigende geboorteafwijkingen.

ISOCURAL is strikt gecontra-indiceerd bij:

- Zwangere vrouwen
- Vrouwen in de vruchtbare leeftijd tenzij aan alle voorwaarden van het Programma ter voorkoming van zwangerschap wordt voldaan.

Programma ter voorkoming van zwangerschap

Dit geneesmiddel is TERATOGEEN.

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

- Zij moet lijden aan ernstige acne (zoals nodulaire acne of acne conglobata of acne met het risico van blijvende littekens) die resistent is voor een adequate kuur met een standaardtherapie met systemische antibacteriële en topische behandeling (zie rubriek 4.1 “Therapeutische indicaties”).
- Een mogelijke zwangerschap moet worden onderzocht bij alle vrouwelijke patiënten
- Zij begrijpt het teratogene risico.
- Zij begrijpt de noodzaak van een strikte maandelijks terugkerende controle.
- Zij begrijpt de noodzaak van en accepteert effectieve anticonceptie die zonder onderbreking wordt toegepast 1 maand voorafgaand aan de behandeling, tijdens de behandeling en gedurende 1 maand na beëindiging van de behandeling. Er dient ten minste één zeer effectieve anticonceptiemethode (dat wil zeggen een 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 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 regelmatig ondergaan van een zwangerschapstest voorafgaand aan de behandeling, bij voorkeur 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 seksueel niet 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 met ervaring in 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 gebruiker-onafhankelijke methode), of twee elkaar aanvullende gebruiker-afhankelijke anticonceptiemethoden. De anticonceptie moet gedurende ten minste 1 maand voor, tijdens en tenminste 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 uit te voeren als volgt:

Voorafgaand aan de behandeling:
Tenminste 1 maand nadat de patiënt gestart is met het gebruik van anticonceptie en kort (bij voorkeur enkele dagen) voor het eerste voorschrift, moet de patiënte onder medische supervisie een zwangerschapstest ondergaan. 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, het recente menstruele verleden (abnormale menstruatie, overgeslagen menstruaties of amenorroe) en de anticonceptiemethode van de patiënte in aanmerking dienen te worden genomen. Waar geïndiceerd, dient elke volgende zwangerschapstest op de dag van het consult of binnen de drie dagen voorafgaand aan het bezoek aan de voorschrijver te worden uitgevoerd.

Einde van de behandeling

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

Beperkingen bij het voorschrijven en afleveren
Voorschriften met ISOCURAL 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 afleveren van ISOCURAL 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 ISOCURAL gebruiken te klein is om geassocieerd te worden met de teratogene effecten van ISOCURAL.
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 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 met isotretinoïne *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 houder van de vergunning voor het in de handel brengen voor voorlichtingsmaterialen om de waarschuwingen over de teratogeniciteit 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 zelfmoordneigingen, 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.

Bewustzijn door familie of vrienden kan nuttig zijn om verslechtering van de geestelijke gezondheid te detecteren.

Huid- en onderhuidaandoeningen
In de beginfase van de behandeling wordt af en toe een acute exacerbatie van de acne waargenomen maar deze neemt gewoonlijk binnen 7-10 dagen af bij een voortgezette behandeling en meestal hoeft de dosis niet te worden aangepast.

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

Agressieve chemische dermabrasie en huidlaserbehandeling dienen bij patiënten die met isotretinoïne worden behandeld en gedurende een periode van 5 tot 6 maanden na beëindiging van de behandeling te worden vermeden vanwege het risico van hypertrofische littekenvorming op atypische plaatsen en in meer zeldzame gevallen post-inflammatoire hyper- of hypopigmentatie op de behandelde gebieden. Epileren met was dient bij patiënten die met isotretinoïne worden behandeld gedurende een periode van ten minste 6 maanden na de behandeling te worden vermeden vanwege het risico van epidermolyse.

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

De patiënten dienen aangeraden te worden vanaf het begin van de behandeling een vochtinbrengende zalf of crème en een lippenbalsem te gebruiken omdat isotretinoïne waarschijnlijk droge huid en lippen veroorzaakt.

Ernstige cutane bijwerkingen

Erythema multiforme (EM), Stevens-Johnson-syndroom (SJS), toxische epidermale necrolyse (TEN) en acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (AGEP), die levensbedreigend of fataal kunnen zijn, zijn gemeld in verband met behandeling met ISOCURAL (zie rubriek 4.8).

Patiënten moeten worden geïnformeerd over de tekenen en symptomen van ernstige cutane reacties en moeten 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 ISOCURAL 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 EM, SJS, TEN of AGEP door gebruik van ISOCURAL, mag de behandeling met ISOCURAL bij deze patiënt nooit meer worden hervat.

Oogaandoeningen
Droge ogen, troebele 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. Intolerantie voor contactlenzen kan

voorkomen, waardoor de patiënt gedwongen kan worden een bril te dragen 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. Het kan noodzakelijk zijn de behandeling met isotretinoïne te staken.

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen
Myalgie, artralgie en verhoogde creatinefosfokinasewaarden in serum zijn gemeld bij patiënten die isotretinoïne krijgen, vooral bij diegenen die een zware fysieke inspanning verrichten (zie rubriek 4.8 “Bijwerkingen”).

Botafwijkingen waaronder vroegtijdige sluiting van de epifysen, hyperostose en calcificatie van pezen en ligamenten zijn voorgekomen na jarenlange toediening van zeer hoge doses ter behandeling van keratinisatiestoornissen. De dosisniveaus, de duur van behandeling en de totale cumulatieve dosis overschreden bij deze patiënten over het algemeen ver de aanbevelingen 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 Isocural en passende behandeling.

Benigne intracraniële hypertensie
Er zijn gevallen van benigne intracraniële hypertensie gemeld, in sommige gevallen bij gelijktijdig gebruik van tetracyclinen (zie rubriek 4.3 “Contra-indicaties” en 4.5 “Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie”). Tekenen en symptomen van benigne intracraniële hypertensie omvatten hoofdpijn, misselijkheid en braken, visusstoornissen en papiloedeem. Patiënten bij wie benigne intracraniële hypertensie ontstaat, moeten de behandeling met isotretinoïne onmiddellijk staken.

Lever- en galaandoeningen
Leverenzymen dienen vóór behandeling, 1 maand na aanvang van de behandeling en daarna om de 3 maanden te worden gecontroleerd tenzij vaker controleren klinisch aangewezen is. 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 transaminasewaarden kan echter een verlaging van de dosis of het stopzetten van de behandeling overwogen worden.

Nierinsufficiëntie
Nierinsufficiëntie en nierfalen hebben geen invloed op de farmacokinetiek van isotretinoïne. Daarom kan isotretinoïne worden toegediend bij patiënten met nierinsufficiëntie. Het wordt echter aanbevolen de patiënten te laten beginnen met een lage dosis en dan de dosis omhoog te titreren tot de maximaal verdragen dosis (zie rubriek 4.2 “Dosering en wijze van toediening”).

Lipidenmetabolisme
Serumlipiden (nuchtere waarden) dienen vóór behandeling, 1 maand na aanvang van de behandeling en daarna om de 3 maanden te worden gecontroleerd tenzij vaker controleren klinisch aangewezen is. Verhoogde serumwaarden van de lipiden keren gewoonlijk terug tot normaal na verlaging van de dosis of na het stopzetten van de behandeling en ze kunnen ook op dieetmaatregelen reageren.

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

Maagdarmstelselaandoeningen
Bij patiënten zonder voorgeschiedenis van maagdarmstelselaandoeningen is isotretinoïne in verband gebracht met darmontsteking (waaronder ileitis regionalis). Bij patiënten met een ernstige (bloederige) diarree dient de behandeling met isotretinoïne onmiddellijk gestaakt te worden.

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

Patiënten met een hoog risico
Bij patiënten met diabetes, obesitas, alcoholmisbruik of stoornissen van het lipidenmetabolisme die met isotretinoïne worden behandeld, kan een frequentere controle van de serumwaarden voor lipiden en/of bloedglucose nodig zijn. Verhoogde nuchtere bloedsuikerwaarden zijn gemeld en nieuwe gevallen van diabetes zijn vastgesteld tijdens de behandeling met isotretinoïne.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Gecontra-indiceerde combinaties:
+ Vitamine A vanwege de kans op het ontwikkelen van hypervitaminose A (zie rubriek 4.3)
+ Andere retinoïden (acitretine, alitretinoïne) vanwege de kans op het ontwikkelen van hypervitaminose A (zie rubriek 4.3)
+ Cyclinen

Er zijn gevallen van intracraniële hypertensie gemeld wanneer isotretinoïne gelijktijdig met tetracyclinen werd gebruikt. Daarom moet een gelijktijdige behandeling met tetracyclinen worden vermeden (zie rubriek 4.3 "Contra-indicaties" en rubriek 4.4 "Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik").
Gelijktijdige toediening van isotretinoïne en topische keratolytische of exfoliatieve anti-acnemiddelen dient vermeden te worden omdat lokale irritatie kan toenemen (zie rubriek 4.4).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Zwangerschap is een absolute contra-indicatie bij de behandeling met isotretinoïne (zie rubrieken 4.3 en 4.4). Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten zich houden aan het Programma ter voorkoming van zwangerschap en effectieve anticonceptie gebruiken één maand voor de behandeling, tijdens de behandeling en gedurende 1 maand na de behandeling. Als ondanks deze voorzorgen toch een zwangerschap optreedt tijdens de behandeling met isotretinoïne of binnen de maand na de behandeling, bestaat er een groot risico van zeer ernstige en ingrijpende misvormingen bij de foetus.

De foetale misvormingen die in verband werden gebracht met blootstelling aan isotretinoïne omvatten afwijkingen van het centrale zenuwstelsel (hydrocephalus, cerebellaire misvormingen/afwijkingen, microcefalie), faciale dysmorfie, gespleten verhemelte, 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 de incidentie van spontane abortus verhoogd.

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

Vrouwen op vruchtbare leeftijd / Anticonceptie:
Vrouwen op vruchtbare leeftijd moeten ten minste één zeer effectieve anticonceptiemethode (dat wil zeggen een gebruikeronafhankelijke methode), of twee elkaar aanvullende gebruiker-afhankelijke anticonceptiemethoden toepassen. Anticonceptie moet tenminste 1 maand voorafgaand aan de behandeling, tijdens de behandeling en gedurende tenminste 1 maand na beëindiging van de behandeling met isotretinoïne worden toegepast, zelfs bij patiënten met amenorroe (zie rubriek 4.4.)

Borstvoeding
Isotretinoïne is zeer lipofiel en daardoor is het zeer waarschijnlijk dat isotretinoïne in de moedermelk terechtkomt. Vanwege de mogelijke bijwerkingen bij de moeder en het blootgestelde kind is het gebruik van isotretinoïne gecontra-indiceerd bij vrouwen die borstvoeding geven.

Vruchtbaarheid
Isotretinoïne heeft bij therapeutische doseringen geen invloed op het aantal, de beweeglijkheid en de morfologie van het sperma en brengt de vorming en ontwikkeling van het embryo bij de man die isotretinoïne neemt niet in gevaar.

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

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

Er zijn een aantal gevallen van verminderd zicht in het donker voorgekomen tijdens een behandeling met isotretinoïne en in zeldzame gevallen bleef dit na de behandeling bestaan

(zie rubriek 4.4 “Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik” en rubriek 4.8 “Bijwerkingen”). Omdat dit bij sommige patiënten plotseling optrad, moeten de patiënten op dit mogelijke probleem worden gewezen en gewaarschuwd om voorzichtig te zijn bij het besturen van een voertuig of bij het bedienen van machines.

Slaperigheid, duizeligheid en visusstoornissen zijn zeer zelden gemeld. Patiënten moeten worden gewaarschuwd dat zij, als zij deze effecten ervaren, geen voertuig mogen besturen, geen machines mogen bedienen en niet mogen deelnemen aan andere activiteiten waarbij de symptomen henzelf of anderen aan gevaar kunnen blootstellen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel
De volgende symptomen zijn de meest voorkomende gemelde bijwerkingen bij isotretinoïne: droge slijmvliezen van bv. de lippen, cheilitis, droog neusslijmvlies, epistaxis, en droge ogen/conjunctivitis, droge huid. Sommige van de bijwerkingen die in verband zijn gebracht met het gebruik van isotretinoïne zijn dosisafhankelijk. Over het algemeen zijn de bijwerkingen reversibel na verandering van de dosis of na het stopzetten van de behandeling, maar sommige kunnen echter blijven bestaan na het staken van de behandeling.

Samenvatting van de bijwerkingen in tabelvorm
De bijwerkingen zijn hieronder gerangschikt volgens MedDRA systeem/orgaanklasse en frequentie. De frequentie wordt bepaald volgens de volgende conventie: 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), of niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Infecties:	
Zeer zelden	Grampositieve (mucocutane) bacteriële infectie
Bloed- en lymfestelselaandoeningen:	
Zeer vaak	Anemie, verhoogde bezinkingssnelheid van rode bloedcellen, trombocytopenie, trombocytose
Vaak	Neutropenie
Zeer zelden	Lymfadenopathie
Immuunsysteemaandoeningen:	
Zelden	Allergische huidreactie, anafylactische reacties, overgevoeligheid
Voedings- en stofwisselingsstoornissen:	
Zeer zelden	Diabetes mellitus, hyperurikemie
Psychische stoornissen:	
Zelden	Depressie, verergering van depressie, agressieve neigingen, angst, stemmingswisselingen
Zeer zelden	Zelfmoord, zelfmoordpoging, zelfmoordneiging, psychotische aandoening, abnormaal gedrag.
Zenuwstelselaandoeningen:	
Vaak	Hoofdpijn
Zeer zelden	Benigne intracraniële hypertensie, epileptische aanvallen,

	slaperigheid, duizeligheid
Oogaandoeningen:	
Zeer vaak	Blefaritis, conjunctivitis, droge ogen, oogirritatie
Zeer zelden	Visusstoornissen, wazig zien, cataract, kleurenblindheid (gebrekkig kleuren zien), contactlensintolerantie, troebele cornea, nachtblindheid, keratitis, papiloedeem (als teken van benigne intracraniële hypertensie), fotofobie
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen:	
Zeer zelden	Verminderd gehoor
Bloedvataandoeningen:	
Zeer zelden	Vasculitis (bijvoorbeeld Wegener-granulomatosis, allergische vasculitis)
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen:	
Vaak	Epistaxis, droge neus, nasofaryngitis
Zeer zelden	Bronchospasme (vooral bij astmapatiënten), heesheid
Maagdarmstelselaandoeningen:	
Zeer zelden	Colitis, ileïtis, droge keel, gastrointestinale bloeding, bloederige diarree en inflammatoire darmaandoening, misselijkheid, pancreatitis (zie rubriek 4.4 “Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik”).
Niet bekend	Anale fissuur
Lever- en galaandoeningen:	
Zeer vaak	Verhoogd transaminase (zie rubriek 4.4 “Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik”)
Zeer zelden	Hepatitis
Huid- en onderhuidaandoeningen:	
Zeer vaak	Cheilitis, dermatitis, droge huid, gelokaliseerde exfoliatie, pruritus, erythemateuze uitslag, broze huid en (risico van trauma bij wrijven)
Zelden	Alopecia
Zeer zelden	Acne fulminans, verergering van acne (opflakkering van acne), erytheem (faciaal), exantheem, haaraandoeningen, hirsutisme, nageldystrofie, paronychia, lichtovergevoeligheidsreactie, pyogeen granuloom, hyperpigmentatie van de huid, toegenomen zweten
Niet bekend	Erythema multiforme (EM), Stevens-Johnson syndroom (SJS), toxische epidermale necrolyse (TEN), Acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (AGEP)
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen:	
Zeer vaak	Artralgie, myalgie, rugpijn (vooral bij adolescenten)
Zeer zelden	Artritis, calcinose (calcificatie van ligamenten en pezen), vroegtijdige sluiting van de epifysen, exostose (hyperostose), verminderde botdichtheid, tendinitis, rhabdomyolyse
Niet bekend	Sacro-iliitis
Nier- en urinewegaandoeningen:	
Zeer zelden	Glomerulonefritis
Niet bekend	Uretritis

Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	
Niet bekend	Seksuele disfunctie, waaronder erectiestoornis en verminderd libido Gynaecomastie Vulvovaginale droogheid
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen:	
Zeer zelden	Granulatieweefsel (toegenomen vorming), malaise
Onderzoeken:	
Zeer vaak	Verhoogde bloedtriglyceriden, verlaagde hoge dichtheid lipoproteïnen
Vaak	Verhoogd bloedcholesterol, verhoogde bloedglucose, hematurie, proteïnurie
Zeer zelden	Verhoogd creatinefosfokinase in het bloed

De incidentie van bijwerkingen werd berekend op basis van de samengevoegde gegevens uit klinische studies waaraan 824 patiënten deelnamen en de post-marketing 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 worden verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem :
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 bij accidentele gevallen van overdosering tekenen van hypervitaminose A optreden. Manifestaties van acute vitamine A-toxiciteit omvatten ernstige hoofdpijn, misselijkheid of braken, slaperigheid, prikkelbaarheid en pruritus. Tekenen en symptomen van een accidentele of opzettelijke overdosering met isotretinoïne zullen waarschijnlijk hetzelfde zijn. De verwachting is dat deze symptomen reversibel zijn en dat ze verdwijnen zonder dat een behandeling nodig is.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: anti-acnepreparaten voor systemisch gebruik
ATC-code: D10BA01

Werkingsmechanisme
Isotretinoïne is een stereo-isomeer van all-trans-retinoïnezuur (tretinoïne). Het juiste werkingsmechanisme van isotretinoïne is nog niet in detail opgehelderd, maar het staat vast dat de verbetering die waargenomen werd in het klinisch beeld van ernstige acne samengaat

met een onderdrukking van de talgproductie en een histologisch aangetoonde reductie van de talgkliergrootte. Verder is bij isotretinoïne een anti-inflammatoir effect in de dermis vastgesteld.

Werkzaamheid
Overmatige verhoorning van de epitheelbekleding van de talgklieruitgang 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 gang remt.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie
De absorptie van isotretinoïne uit het maagdarmkanaal is variabel en dosislineair over het therapeutische bereik. De absolute biologische beschikbaarheid van isotretinoïne is niet bepaald omdat de stof niet beschikbaar is als een intraveneuze toedieningsvorm voor gebruik bij de mens maar extrapolatie van studies bij honden doet echter vermoeden dat de systemische biologische beschikbaarheid tamelijk laag en variabel is. Wanneer isotretinoïne met voedsel wordt ingenomen, 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 bij de mens is niet bepaald omdat isotretinoïne niet beschikbaar is als een intraveneuze toedieningsvorm voor gebruik bij de mens. Bij de mens is weinig informatie beschikbaar over de verdeling van isotretinoïne naar weefsels. De concentratie van isotretinoïne in de epidermis bedraagt slechts de helft van die in het serum. De concentratie van isotretinoïne in het plasma is ongeveer 1,7 keer hoger dan in het totale bloed als gevolg 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 diverse *in vitro* tests aangetoond dat deze metabolieten biologisch actief zijn. Van 4-oxo-isotretinoïne is in een klinische studie aangetoond dat het significant bijdraagt aan de werking van isotretinoïne (reductie van talgsecretie ondanks het feit 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 keer hoger zijn dan die van de moederstof.

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

Bij de mens kan de enterohepatische circulatie een significante rol spelen in de farmacokinetiek van isotretinoïne. Bij *in vitro* studies naar het metabolisme is aangetoond dat

diverse 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 ervan hebben geen significante invloed op de CYP-activiteit.

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

Isotretinoïne is een fysiologisch retinoïd en endogene retinoïdconcentraties worden bereikt binnen ongeveer twee weken na beëindiging van een behandeling met isotretinoïne.

Farmacokinetiek bij speciale populaties
Omdat isotretinoïne gecontra-indiceerd is bij patiënten met een gestoorde leverfunctie is beperkte informatie beschikbaar over de kinetiek van isotretinoïne bij deze patiëntenpopulatie. Nierfalen vermindert de plasmaklaring van isotretinoïne of 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 2.000 mg/kg bij konijnen, ongeveer 3.000 mg/kg bij muizen en meer dan 4.000 mg/kg bij ratten.

Chronische toxiciteit
Een langetermijnstudie bij ratten van meer dan 2 jaar (isotretinoïnedosering 2, 8 en 32 mg/kg/dag) leverde bewijs op voor gedeeltelijk haarverlies en verhoogde plasmatriglyceriden bij de groepen met de hogere dosis. Het bijwerkingenprofiel 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 wijzigingen in levercellen zoals waargenomen met vitamine A kwamen bij isotretinoïne niet voor.

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

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

Door de mogelijke teratogeniciteit van isotretinoïne zijn er therapeutische gevolgen voor de toediening bij vrouwen op vruchtbare leeftijd (zie rubriek 4.3 “Contra-indicaties”, rubriek 4.4 “Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik” en rubriek 4.6 “Zwangerschap en borstvoeding”).

Vruchtbaarheid

Isotretinoïne oraal toegediend aan ratten in doses tot 32 mg/kg/dag (d.w.z. 5,3 maal de maximale aanbevolen dosis bij de mens) had geen nadelige effecten op de gonadale functie, vruchtbaarheid, zwangerschap en bevalling.

Bij honden werd testiculaire atrofie opgemerkt na behandeling met orale isotretinoïne gedurende ongeveer 30 weken bij doseringen van 20 of 60 mg/kg/dag (d.w.z. respectievelijk 10 of 30 maal de maximale aanbevolen dosis bij de mens). Over het algemeen was er microscopisch bewijs voor een merkbare depressie van spermatogenese, maar enige spermacellen werden waargenomen in alle onderzochte testes en in geen enkel geval werden volledig atrofische tubuli waargenomen.

Niettemin bleken de preklinische gegevens soortafhankelijk te zijn en dus niet relevant voor de mens, bij wie de vruchtbaarheid niet werd aangetast door de behandeling met isotretinoïne.

Mutageniciteit
Het is bij *in vitro* of *in vivo* dierproeven aangetoond dat isotretinoïne respectievelijk niet mutageen of carcinogeen is.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Geraffineerde sojaboonolie
Gehydrogeneerde plantaardige olie
Gele bijenwas

ISOCURAL 5 mg, 20 mg en 40 mg: samenstelling van het omhulsel van de capsule: gelatine, glycerol, gezuiverd water, rood ijzeroxide (E172), geel ijzeroxide (E172), titaandioxide 50% (E171) in glycerol.

ISOCURAL 10 mg: samenstelling van het omhulsel van de capsule: gelatine, glycerol, gezuiverd water, rood ijzeroxide (E172).

Samenstelling van de zwarte inkt: SDA 35 alcohol, propyleenglycol (E1520), zwart ijzeroxide, polyvinylacetaatftalaat, water, isopropylalcohol, polyethyleenglycol, ammoniumhydroxide.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking. De verpakking zorgvuldig gesloten houden ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Isocural 5 mg, 10 mg, 20 mg: 28, 30, 50, 56 en 60 zachte capsules in een thermisch gevormde blisterverpakking (PVC/PE/PVDC), afgedicht met een aluminium afdekfolie.

Isocural 40 mg: blisterverpakking PVC/PE/PVDC/Aluminium. Blisterverpakking van 30 zachte capsules.

Het kan voorkomen dat niet alle verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Aan het einde van de behandeling moeten mannelijke en vrouwelijke patiënten alle ongebruikte capsules bij hun apotheker inleveren.

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

Pierre Fabre Médicament
Les Cauquillous
81500 Lavaur
Frankrijk

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

5 mg: BE280402
10 mg: BE280411
20 mg: BE280427
40 mg: BE334047

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

Isocural 5 mg, 10 mg, 20 mg
Datum van eerste verlening van de vergunning: 27 februari 2006
Datum van laatste verlenging: 15 februari 2007

Isocural 40 mg
Datum van eerste verlening van de vergunning: 20 februari 2009
Datum van laatste verlenging: 12 februari 2010

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

06/2026
Goedkeuringsdatum FAGG : 06/2026