

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Isotretinoïne EG 10 mg zachte capsules

Isotretinoïne EG 20 mg zachte capsules

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke zachte capsule bevat 10 mg (of 20 mg) isotretinoïne.

*Isotretinoïne EG 10 mg:*

Hulpstoffen met bekend effect: Elke zachte capsule bevat 132,80 mg sojaolie, 5,31 mg sorbitol (E 420) en 0,0026 mg Ponceau 4R rood (E 124).

*Isotretinoïne EG 20 mg:*

Hulpstoffen met bekend effect: Elke zachte capsule bevat 265,60 mg sojaolie, 16,99 mg sorbitol (E 420) en 0,3360 mg Ponceau 4R rood (E 124).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Zachte capsule

*Isotretinoïne EG 10 mg:*

Licht violet gekleurde, langwerpige, zachte gelatinecapsule met binnenin een geel/oranje ondoorschijnende dikke vloeistof.

*Isotretinoïne EG 20 mg:*

Kastanjebruine, langwerpige, zachte gelatinecapsule met binnenin een geel/oranje ondoorschijnende dikke vloeistof.

### 4. KLINISCHE GEGEVENS

#### 4.1 Therapeutische indicaties

Ernstige vormen van acne (zoals nodulaire acne of acne conglobata met het risico van een blijvend litteken), die resistent zijn tegen een adequate kuur met een standaardtherapie met systemische antibacteriële en lokale behandeling.

#### 4.2 Dosering en wijze van toediening

##### Dosering

Isotretinoïne mag enkel voorgeschreven worden door of onder toezicht van een arts die ervaring heeft met het gebruik van systemische retinoïden bij de behandeling van ernstige acne en die volledig op de hoogte is van de risico's van een behandeling met isotretinoïne en de noodzaak van regelmatige controles.

*Volwassenen inclusief adolescenten en ouderen*

De behandeling met isotretinoïne moet gestart worden met een dagelijkse dosis van 0,5 mg/kg. De therapeutische reactie op isotretinoïne en sommige bijwerkingen zijn dosisafhankelijk en variëren naargelang de patiënt. Dit vereist een individuele aanpassing van de dosis tijdens de behandeling. Bij de meeste patiënten varieert de dosis van 0,5 - 1,0 mg/kg per dag.

Remissie op de lange termijn en de mate van recidief zijn nauwer verbonden met de totale toegediende dosis dan met de duur van de behandeling of de dagelijkse dosis. Er werd aangetoond dat er geen substantieel bijkomend voordeel te verwachten is bij een cumulatieve behandelingsdosis van meer dan 120-150 mg/kg. De duur van de behandeling zal afhangen van de dagelijkse individuele dosis. Een behandelingscyclus van 16-24 weken is normaal voldoende om remissie te bekomen.

Bij de meeste patiënten wordt een volledige verdwijning van de acne bereikt met één enkele behandelingscyclus. In geval van een duidelijke terugval mag een nieuwe behandelingscyclus met isotretinoïne worden overwogen met gebruik van dezelfde dagelijkse en cumulatieve behandelingsdosis. Aangezien een verdere verbetering van de acne waargenomen kan worden tot 8 weken na stopzetting van de behandeling, mag een herhaalde behandelingscyclus niet overwogen worden totdat minstens deze periode verstreken is.

#### *Patiënten met ernstige nierinsufficiëntie*

Bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie dient de behandeling met een lagere dosis te worden gestart (bijv. 10 mg/dag). De dosis dient daarna te worden verhoogd met maximum 1 mg/kg/dag of totdat de patiënt de hoogst te verdragen dosis krijgt (zie rubriek 4.4).

#### *Pediatrische patiënten*

Dit product is niet aangewezen voor de behandeling van prepuberale acne en is niet aanbevolen bij patiënten jonger dan 12 jaar wegens het ontbreken van gegevens over doeltreffendheid en veiligheid.

#### *Patiënten met intolerantie*

Bij patiënten met ernstige intolerantie bij de aanbevolen dosis kan de behandeling worden voortgezet met een lagere dosis met als gevolg dat de behandeling langer duurt en het risico van recidieven verhoogt. Teneinde het meest doeltreffende effect te bereiken bij deze patiënten, dient de behandeling normaal gezien voortgezet te worden met de hoogst te verdragen dosis.

#### Wijze van toediening

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

### **4.3 Contra-indicaties**

Isotretinoïne EG is gecontraïndiceerd bij vrouwen die zwanger zijn of borstvoeding geven (zie rubriek 4.6).

Isotretinoïne EG is gecontraïndiceerd bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd tenzij aan alle voorwaarden van het Programma ter voorkoming van zwangerschap is tegemoetgekomen (zie rubriek 4.4).

Isotretinoïne EG is ook gecontra-indiceerd bij patiënten met overgevoeligheid voor isotretinoïne of voor (één van) de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen. Isotretinoïne EG bevat gezuiverde soja-olie en partieel gehydrogeneerde soja-olie. Isotretinoïne EG is daardoor gecontra-indiceerd bij patiënten die allergisch zijn voor soja en pinda.

Isotretinoïne is ook gecontraïndiceerd 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**

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

##### **Isotretinoïne EG 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 gecontraïndiceerd bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd tenzij aan alle volgende voorwaarden van het Programma ter voorkoming van zwangerschap is voldaan:

- Zij heeft ernstige acne (zoals nodulaire acne of acne conglobata of acne met het risico van een blijvend litteken), die resistent is tegen een adequate kuur met een standaardtherapie met systemische antibacteriële en lokale therapie (zie rubriek 4.1).
- Een mogelijke zwangerschap moet worden onderzocht bij alle vrouwelijke patiënten.
- Zij begrijpt het teratogene risico.
- Zij begrijpt de noodzaak van een strikte maandelijks terugkerende controle.
- Zij begrijpt de noodzaak van en accepteert effectieve anticonceptie die zonder onderbreking wordt toegepast 1 maand voorafgaand aan de behandeling, tijdens de behandeling en gedurende 1 maand na beëindiging van de behandeling. Er dient ten minste één zeer effectieve anticonceptiemethode (dat wil zeggen een gebruikeronafhankelijke methode), of twee elkaar aanvullende 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 moet in staat zijn doeltreffende anticonceptiemaatregelen toe te passen.
- Zij is geïnformeerd over en begrijpt de mogelijke consequenties van zwangerschap en de noodzaak om snel een arts te raadplegen als er een risico van zwangerschap bestaat of zij zwanger is.
- Zij begrijpt de noodzaak 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 zij de gevaren en noodzakelijke voorzorgen samenhangend met het gebruik van isotretinoïne heeft begrepen.

Deze voorwaarden betreffen ook vrouwen die momenteel sexueel 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.

### **Zwangerschapstests**

In overeenstemming met de lokale praktijk wordt aanbevolen zwangerschapstesten met een minimum gevoeligheid van 25 mIU/ml onder medische supervisie binnen de eerste 3 dagen van de menstratiecyclus als volgt uit te voeren.

#### Voorafgaande aan de behandeling

Teneinde de mogelijkheid van een zwangerschap vóór de start van de anticonceptie uit te sluiten, wordt aanbevolen een initiële zwangerschapstest onder medisch toezicht uit te voeren en de datum alsook het resultaat ervan vast te leggen. Bij patiënten met onregelmatige menstruatie dient het tijdstip van deze zwangerschapstest mede bepaald te worden door de seksuele activiteit van de patiënte en uitgevoerd te worden ongeveer 3 weken nadat de patiënte onveilige seksuele gemeenschap had. De persoon die isotretinoïne voorschrijft dient de patiënte in te lichten over anticonceptie.

Om mogelijke zwangerschap voorafgaand aan het begin van de anticonceptie uit te sluiten, wordt aanbevolen om 1 maand na het starten van de anticonceptie en kort (bij voorkeur enkele dagen) voor de eerste inname onder medische supervisie een initiële 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 de 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 om zwangerschap uit te sluiten.

#### **Beperkingen bij het voorschrijven en leveren**

Voorschriften met Isotretinoïne EG 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 EG op dezelfde dag plaats te vinden. Het afleveren van isotretinoïne dient binnen maximaal 7 dagen na het uitschrijven van het voorschrift te geschieden.

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 EG gebruiken te klein is om geassocieerd te worden met de teratogene effecten van Isotretinoïne EG.

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

#### *Vruchtbaarheid*

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

#### **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.

#### *Stoornissen van de huid en onderhuidse weefsels*

Acute verergering van acne wordt occasioneel waargenomen in het begin van de behandeling maar deze vermindert naarmate de behandeling wordt voortgezet, gewoonlijk binnen de 7 - 10 dagen, en behoeft over het algemeen geen dosisaanpassing.

Blootstelling aan intens zonlicht of UV-stralen dient te worden vermeden. Waar nodig dient een zonbeschermend product met hoge beschermingsfactor van tenminste SPF 15 te worden gebruikt.

Agressieve chemische dermabrasie en laserbehandeling van de huid dienen te worden vermeden bij patiënten onder behandeling met isotretinoïne gedurende een periode van 5-6 maanden na het einde van de behandeling wegens het risico van hypertrofische littekenvorming op atypische plaatsen en eerder zeldzaam post-inflammatoire hyper- of hypopigmentatie op de behandelde plaatsen. Ontharing met was dient te worden vermeden bij patiënten onder behandeling met isotretinoïne en gedurende een periode van tenminste 6 maanden na de behandeling wegens het risico van epidermolyse.

Gelijktijdige toediening van isotretinoïne en plaatselijke keratolytische of exfoliatieve anti-acne middelen dienen te worden vermeden aangezien de lokale irritatie kan verergeren (zie rubriek 4.5).

De patiënten worden geadviseerd een vochtinbrengende zalf of crème voor de huid en een balsem voor de lippen te gebruiken vanaf het begin van de behandeling aangezien isotretinoïne droogheid van huid en lippen kan veroorzaken.

Na commercialisatie van het geneesmiddel werden ernstige huidreacties (bijv. erythema multiforme (EM), stevens-johnsonsyndroom (SJS) en toxische epidermale necrolyse (TEN) gerapporteerd als gevolg van het gebruik van isotretinoïne. Aangezien deze aandoeningen mogelijk moeilijk te onderscheiden zijn van andere eventuele huidreacties (zie rubriek 4.8), dienen patiënten geïnformeerd te worden over de tekenen en symptomen en van nabij gevolgd te worden voor ernstige huidreacties. Als een ernstige huidreactie vermoed wordt, dient de behandeling met isotretinoïne te worden gestaakt.

#### *Allergische reacties*

Anafylactische reacties werden zelden gesignaleerd, in sommige gevallen na voorafgaande plaatselijke blootstelling aan retinoïden. Allergische huidreacties zijn soms gerapporteerd. Ernstige gevallen van allergische vasculitis, vaak met purpura (bloeduitstortingen en rode vlekken) van de extremiteiten en extracutane verwickelingen werden vastgesteld. Ernstige allergische reacties vereisen onderbreking van de therapie en zorgvuldig onderzoek.

#### *Stoornissen van het oog*

Droogheid van de ogen, opaciteit van de cornea, verminderd nachtzicht en keratitis verdwijnen gewoonlijk na stopzetting van de therapie. Gevallen van droge ogen die niet verbeterden na het staken van de behandeling zijn gemeld. Droge ogen kunnen verholpen worden door toediening van een oogzalf of het gebruik van kunsttranen. Mogelijk verdraagt men geen contactlenzen waardoor de patiënt verplicht wordt een bril te dragen.

Verminderd nachtzicht werd ook gerapporteerd en trad bij sommige patiënten plotseling op (zie rubriek 4.7). Patiënten met zichtstoornissen dienen doorverwezen te worden naar een specialist voor een oftalmologisch onderzoek. Mogelijk moet de behandeling met isotretinoïne stopgezet worden.

#### *Stoornissen van skeletspierstelsel, bindweefsel en de botten*

Myalgie, artralgie en verhoogde serum creatine fosfokinasewaarden werden gerapporteerd bij patiënten die isotretinoïne kregen, vooral bij patiënten die zware fysieke activiteiten verrichten (zie rubriek 4.8). In sommige gevallen kan dit zich ontwikkelen tot mogelijk levensbedreigende rhabdomyolyse.

Botveranderingen waaronder voortijdige sluiting van de epifysairschijf, hyperostose en verkalking van pezen en ligamenten werden vastgesteld na jarenlange toediening van hoge doses ter behandeling van keratinisatiestoornissen. De hoogte van de doses, de duur van de behandeling en de totale cumulatieve dosis bij deze patiënten waren over het algemeen veel hoger dan die aanbevolen 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 EG en passende behandeling.

#### *Goedaardige intracraniale hypertensie*

Gevalen van goedaardige intracraniale hypertensie werden gerapporteerd, waarvan sommige geassocieerd zijn met het gelijktijdig gebruik van tetracyclines (zie rubriek 4.3 en 4.5). Tekenen en symptomen van goedaardige intracraniale hypertensie zijn hoofdpijn, nausea en braken, zichtstoornissen en papil-oedeem. Patiënten die een goedaardige intracraniale hypertensie krijgen moeten onmiddellijk stoppen met isotretinoïne.

#### *Stoornissen van lever en gal*

De leverenzymen moeten worden gecontroleerd vóór het begin van de behandeling alsook een maand na de start van de therapie, en vervolgens met intervallen van 3 maanden, tenzij een frequentere controle klinisch aangewezen is.

Tijdelijke en reversibele verhogingen van de levertransaminasen werden vastgesteld. In vele gevallen bleven deze veranderingen binnen de normale marge en keerden terug naar de basiswaarden tijdens de behandeling. In geval van aanhoudende klinisch relevante verhogingen van de transaminasewaarden, kan een vermindering van de dosering of stopzetting van de behandeling echter overwogen worden.

#### *Nierinsufficiëntie*

Nierinsufficiëntie en nierfalen hebben geen invloed op de farmacokinetiek van isotretinoïne.

Daarom kan isotretinoïne toegediend worden aan patiënten met nierinsufficiëntie. Het wordt echter aanbevolen de patiënten te doen beginnen met een lage dosis die daarna getitreerd kan worden tot de maximum verdraagbare dosis (zie rubriek 4.2).

#### *Lipidenmetabolisme*

De serumlipiden (nuchtere waarden) moeten gecontroleerd worden vóór de start van de behandeling, 1 maand na de start van de therapie, en vervolgens met intervallen van 3 maanden, tenzij een frequentere controle klinisch aangewezen is. Verhoogde serumlipidenwaarden vallen gewoonlijk terug op een normaal peil bij vermindering van de dosis of stopzetting van de behandeling en kunnen ook reageren op dieetmaatregelen.

Isotretinoïne werd geassocieerd met verhoogde triglyceridengehaltes in het plasma. Isotretinoïne dient stopgezet te worden indien de hypertriglyceridemie niet onder controle gehouden kan worden op een aanvaardbaar peil of indien symptomen van pancreatitis optreden (zie rubriek 4.8). Waarden van meer dan 800 mg/dL of 9 mmol/L worden soms geassocieerd met acute pancreatitis, wat fataal kan zijn.

#### *Gastro-intestinale stoornissen*

Isotretinoïne werd geassocieerd met inflammatoire darmziekten (waaronder ileitis regionalis) bij patiënten zonder anamnese van intestinale stoornissen. Patiënten die ernstige (bloederige) diarree ondervinden, moeten onmiddellijk de behandeling met isotretinoïne staken.

#### *Informatie over bepaalde hulpstoffen*

Sojaolie (zie rubriek 4.3) en Ponceau 4R rood (E124) kunnen allergische reacties uitlokken. De capsules bevatten sorbitol (E 420). Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als fructose-intolerantie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

#### *Hoog-risico patiënten*

Bij patiënten met diabetes, obesitas, alcoholproblemen of stoornissen van het lipidenmetabolisme, die met isotretinoïne behandeld worden, kunnen frequentere controles van de serumwaarden van lipiden en/of bloedglucose nodig zijn. Verhoogde nuchtere bloedsuikerwaarden en nieuwe gevallen van diabetes werden gemeld tijdens de behandeling met isotretinoïne.

### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Patiënten mogen niet gelijktijdig vitamine A innemen wegens het risico van hypervitaminose A.

Gevalen van goedaardige intracraniale hypertensie (pseudotumor cerebri) werden gerapporteerd met het gelijktijdig gebruik van isotretinoïne en tetracyclines. Daarom moet de gelijktijdige behandeling met tetracyclines vermeden worden (zie rubriek 4.3 en 4.4).

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

### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

#### *Zwangerschap*

**Zwangerschap is een absolute contra-indicatie bij de behandeling met isotretinoïne (zie rubriek 4.3). Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens en gedurende 1 maand na de behandeling. Indien, ondanks deze voorzorgen, zwangerschap optreedt tijdens de behandeling met isotretinoïne of tijdens de daaropvolgende maand, bestaat er een groot risico van zeer ernstige en zware misvorming van de foetus.**

De misvormingen van de foetus geassocieerd met blootstelling aan isotretinoïne zijn afwijkingen van het centraal zenuwstelsel (hydrocefalie, misvormingen/afwijkingen van het cerebellum, microcefalie), dysmorfie van het gelaat, gespleten gehemelte, afwijkingen van 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 de grote vaten, defecten in het kamerseptum), afwijkingen van de thymus en de bijnierschlier. Er bestaat tevens een verhoogde incidentie van spontane abortus.

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

#### *Borstvoeding*

Isotretinoïne is in hoge mate lipofiel waardoor het zeer waarschijnlijk is dat isotretinoïne in de moedermelk terechtkomt. Wegens de kans op bijwerkingen bij het via de moedermelk blootgestelde kind, is het gebruik van isotretinoïne bij moeders die borstvoeding geven, gecontra-indiceerd.

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

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

Een aantal gevallen van verminderd nachtzicht kwamen voor tijdens de behandeling met isotretinoïne, die in zeldzame gevallen bleven voortduren na de behandeling (zie rubriek 4.4 en 4.8). Aangezien de eerste symptomen hiervan plots kunnen optreden, moeten de patiënten op de hoogte gebracht worden over dit mogelijk probleem en verwittigd worden voorzichtig te zijn tijdens het autorijden of het bedienen van machines.

Slaperigheid, duizeligheid en visuele stoornissen werden zeer zelden gerapporteerd. Patiënten dienen gewaarschuwd te worden dat, indien zij deze effecten ervaren, zij niet mogen rijden, machines bedienen of deelnemen aan andere activiteiten waarbij de symptomen ofwel henzelf ofwel anderen in gevaar kunnen brengen.

#### 4.8 Bijwerkingen

##### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Sommige bijwerkingen die geassocieerd worden met het gebruik van isotretinoïne zijn afhankelijk van de dosis. De bijwerkingen zijn meestal reversibel na wijziging van de dosis of na stopzetting van de behandeling; sommige bijwerkingen kunnen echter na stopzetting van de behandeling blijven voortduren. De volgende symptomen zijn de meest frequent gerapporteerde bijwerkingen met isotretinoïne: droogheid van de huid, droogheid van de slijmvliezen bijv. van de lippen (cheilitis), droog neusslijmvlies (epistaxis) en droge ogen (conjunctivitis).

##### Lijst van bijwerkingen in overzichtstabel

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

**Tabel 1 Overzichtstabel van bijwerkingen bij patiënten behandeld met isotretinoïne**

Systeem / orgaanklasse volgens MedDRA	Zeer vaak	Vaak	Zelden	Zeer zelden	Niet bekend*
<b>Infecties</b>				Gram positieve (mucocutane) bacteriële infectie	
<b>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</b>	Trombocytopenie, anemie, trombocytose, verhoogde rode bloedcel bezinkingssnelheid	Neutropenie		Lymfadenopathie	
<b>Immuunsysteemaandoening</b>			Anafylactische reacties,		

<b>en</b>			overgevoeligheid, allergische huidreacties		
<b>Voedings- en stofwisselin gsstoornisse n</b>				Diabetes mellitus, hyperurikemie	
<b>Psychische stoornissen</b>			Depressie, verergering van depressie, agressieve neigingen, angst, stemmingswi sselingen	Suïcide, suïcidepoging, zelfmoordneiging, psychotische aandoening, abnormaal gedrag	
<b>Zenuwstelse laandoening en</b>		Hoofdpijn		Benigne intracraniale hypertensie, convulsies, slaperigheid, duizeligheid	
<b>Oogaandoe ningen</b>	Blefaritis, conjunctivitis, droge ogen, oogirritatie			Papiloedeem (als een teken van benigne intracraniale hypertensie), cataract, kleurenblindheid (gebrekkig kleurenzien), contactlensintoler antie, corneatroebeling, verminderd nachtzicht, keratitis, fotofobie, gezichtsstoornisse n, wazig zien	
<b>Evenwichts orgaa n- en ooraandoen ingen</b>				Verminderd gehoor	
<b>Bloedvataa ndoeningen</b>				Vasculitis (bijv. Wegener's granulomatosis, allergische vasculitis)	

<b>Ademhalingssysteem-, borstkas- en mediastinum aandoeningen</b>		Nasofaryngitis, epistaxis, droge neus		Bronchospasme (vooral bij astmapatiënten), heesheid	
<b>Maagdarms telseel aandoeningen</b>				Inflammatoire darmaandoening, colitis, ileitis, pancreatitis, gastro-intestinale bloeding, bloederige diarree, misselijkheid, droge keel (zie rubriek 4.4)	
<b>Lever- en galaandoeningen</b>	Verhoogde transaminase (zie rubriek 4.4)			Hepatitis	
<b>Huid- en onderhuid aandoeningen</b>	Pruritus, erythemateuze uitslag, dermatitis, cheilitis, droge huid, gelokaliseerde exfoliatie, broze huid (risico op trauma bij wrijven)		Alopecia	Acne fulminans, verergering van acne (opvlamming acne), erytheem (faciaal), exantheem, haaraandoeningen, hirsutisme, nageldystrofie, paronychia, fotosensitiviteitsreactie, pyogeen granuloma, hyperpigmentatie van de huid, toegenomen zweten	Erythema multiforme, stevensjohnson syndroom, toxische epidermale necrolyse
<b>Skeletspierstelsel - en bindweefsel aandoeningen</b>	Artralgie, myalgie, rugpijn (vooral bij kinderen en adolescenten)			Artritis, calcinosis (calcificatie van ligamenten en pezen), vroegtijdige sluiting epifysair schijven, exostose (hyperostose), verminderde botdichtheid, tendonitis	Rhabdomyolyse, Sacro-iliitis
<b>Nier- en</b>				Glomerulonefritis	Uretritis

<b>urine- en voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen</b>					
<b>Algemene aandoening en en toedienings plaats stoornissen</b>				Granulatieweefsel (toegenomen vorming), malaise	
<b>Onderzoek</b>	Verhoogde bloedtriglyceriden, verlaagd high density lipoproteïnen	Verhoogd Bloedcholesterol, verhoogd bloedglucose, hematurie, proteïnurie		Verhoogd bloedcreatinefosfokinase	

\* kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald

#### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

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

**België:** Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten - [www.fagg.be](http://www.fagg.be) - Afdeling Vigilantie : Website: [www.eenbijwerkingmelden.be](http://www.eenbijwerkingmelden.be) - E-mail: [adr@fagg-afmps.be](mailto:adr@fagg-afmps.be).

**Luxemburg:** Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy of Division de la Pharmacie et des Médicaments de la Direction de la Santé – website : [www.guichet.lu/pharmacovigilance](http://www.guichet.lu/pharmacovigilance).

## 4.9 Overdosering

Isotretinoïne is een derivaat van vitamine A. Hoewel de acute toxiciteit van isotretinoïne laag is, kunnen tekenen van hypervitaminose A optreden in geval van accidentele overdosering.

Verschijnselen van acute vitamine A-toxiciteit omvatten ernstige hoofdpijn, nausea of braken, slaperigheid, prikkelbaarheid en pruritus. De tekens en symptomen van accidentele of opzettelijke overdosering met isotretinoïne zullen waarschijnlijk gelijkaardig zijn. Deze symptomen zijn normaal gezien reversibel en verdwijnen zonder dat een behandeling nodig is.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: anti-acne preparaten voor systemisch gebruik.

ATC-code: D10BA01

#### *Werkingsmechanisme*

Isotretinoïne is een stereo-isomeer van all-trans-retinoïnezuur (tretinoïne). Het exacte werkingsmechanisme van isotretinoïne is nog niet in detail opgehelderd. Het staat echter vast dat de waargenomen verbetering van het klinisch beeld van ernstige acne samengaat met de onderdrukking van de talgproductie en een histologisch aangetoonde vermindering van de grootte van de talgklieren. Verder werd een anti-inflammatoir effect in de dermis van isotretinoïne vastgesteld.

#### *Klinische werkzaamheid en veiligheid*

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

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

#### *Absorptie*

De absorptie van isotretinoïne vanuit het spijsverteringskanaal is variabel en dosislineair in het therapeutische dosisbereik. De absolute biologische beschikbaarheid van isotretinoïne werd niet bepaald, aangezien het bestanddeel niet beschikbaar is in de vorm van een intraveneus preparaat voor menselijk gebruik. Extrapolatie uit studies op honden wijst evenwel in de richting van een tamelijk geringe en variabele systemische biologische beschikbaarheid. Wanneer isotretinoïne samen met voedsel wordt ingenomen, wordt de biologische beschikbaarheid verdubbeld in vergelijking met een inname in nuchtere toestand.

#### *Distributie*

Isotretinoïne wordt sterk gebonden aan plasmaproteïnen, voornamelijk albumine (99,9%). Het distributievolume van isotretinoïne bij de mens werd niet bepaald aangezien isotretinoïne niet beschikbaar is in de vorm van een intraveneus preparaat voor menselijk gebruik. Er is weinig informatie voorhanden betreffende de verdeling van isotretinoïne in de weefsels bij de mens. De concentraties van isotretinoïne in de epidermis bedragen slechts de helft van de serumconcentraties. De plasmaconcentraties van isotretinoïne bedragen ongeveer 1,7 maal de bloedconcentraties, te wijten aan een zwakke penetratie van isotretinoïne in de rode bloedcellen.

#### *Biotransformatie*

Na orale toediening van isotretinoïne werden drie belangrijke metabolieten geïdentificeerd in het plasma: 4-oxo-isotretinoïne, tretinoïne, (all-trans retinoïnezuur) en 4-oxo-tretinoïne. Deze metabolieten hebben een biologische activiteit getoond bij verschillende in vitro-testen. Uit klinische studies bleek 4-oxo-isotretinoïne op significante wijze bij te dragen tot de activiteit van isotretinoïne (vermindering van talgafscheiding ondanks dat er geen effect was op de plasmaspiegels van isotretinoïne en tretinoïne). Andere, minder belangrijke metabolieten omvatten geconjugeerde glucuronozuren. De voornaamste metaboliet is 4-oxo-isotretinoïne met plasmaconcentraties bij steady state die 2,5 maal hoger zijn dan die van de moedersubstantie.

Isotretinoïne en tretinoïne (all-trans retinoïnezuur) worden op reversibele wijze gemetaboliseerd (interconvertibel) en daarom is het metabolisme van tretinoïne gebonden aan dat van isotretinoïne. Naar schatting wordt 20-30% van een dosis isotretinoïne gemetaboliseerd door isomeratie.

Bij de mens kan de enterohepatische cyclus een belangrijke rol spelen in de farmacokinetiek van isotretinoïne. In vitro-studies van het metabolisme hebben aangetoond dat verschillende CYP-

enzymen betrokken zijn bij het metabolisme van isotretinoïne tot 4-oxo-isotretinoïne en tretinoïne. Geen enkele isoform lijkt een overwegende rol te spelen. Isotretinoïne en zijn metabolieten hebben geen significante invloed op de CYP-activiteit.

#### *Eliminatie*

Na orale toediening van radioactief gemerkt isotretinoïne, werden bij benadering gelijke fracties van de dosis teruggevonden in de urine en de faeces. Na orale toediening van isotretinoïne heeft de terminale eliminatie halfwaardetijd van het onveranderd geneesmiddel bij patiënten met acne een gemiddelde waarde van 19 uren. De terminale eliminatie halfwaardetijd van 4-oxo-isotretinoïne is langer, met een gemiddelde waarde van 29 uren.

Isotretinoïne is een fysiologische retinoïde en de endogene retinoïdeconcentraties worden bereikt binnen ongeveer twee weken na het einde van de behandeling met isotretinoïne.

#### *Verminderde leverfunctie*

Aangezien isotretinoïne tegenaangewezen is bij patiënten met leverinsufficiëntie, zijn de gegevens over de kinetiek van isotretinoïne bij deze patiënten beperkt.

#### *Verminderde nierfunctie*

Nierfalen vermindert de plasmaklaring van isotretinoïne of 4-oxo-isotretinoïne niet in aanzienlijke mate.

### **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*

In langetermijnstudies bij ratten van meer dan 2 jaar (isotretinoïne dosering 2, 8 en 32 mg/kg/d) werd gedeeltelijk haarverlies en een verhoogd aantal triglyceriden in het plasma bij hogere doses aangetoond. Het neveneffectspectrum van isotretinoïne bij knaagdieren lijkt dus sterk op dat van vitamine A, maar bevat niet de massieve weefsel- en orgaan calcificaties zoals die bij de rat met vitamine A worden waargenomen. De wijzigingen in de levercellen die werden waargenomen met vitamine A kwamen niet voor met isotretinoïne.

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

#### *Teratogeniciteit*

Zoals andere vitamine A derivaten is isotretinoïne in dierproeven teratogeen en embryotoxisch gebleken.

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

#### *Mutageniciteit*

Isotretinoïne is noch mutageen noch carcinogeen gebleken in respectievelijk in vitro- of in vivo-dierstudies.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

## **6.1. Lijst van hulpstoffen**

Sojaolie, gezuiverd,  
all-rac- $\alpha$ -tocoferol,  
dinatrium EDTA,  
butylhydroxyanisol,  
gehydrogeneerde plantaardige olie,  
partieel gehydrogeneerde sojaolie,  
gele bijenwas.

### Capsuleomhulsel:

#### *10 mg capsules:*

gelatine,  
glycerol,  
sorbitol (E420),  
ponceau 4R rood (E124),  
zwart ijzeroxide (E172),  
titaandioxide (E171).

#### *20 mg capsules:*

gelatine,  
glycerol,  
sorbitol (E420),  
ponceau 4R rood (E124),  
indigokarmijn (E132),  
titaandioxide (E171).

## **6.2. Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

## **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 blisterverpakkingen met 5, 10, 15, 20, 28, 30, 50, 56, 60 of 100 capsules.  
Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

## **6.6. Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

Geen bijzondere vereisten.

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

EG (Eurogenerics) NV  
Heizel Esplanade b22  
1020 Brussel

## **8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Isotretinoïne EG 10 mg zachte capsules: BE266296

Isotretinoïne EG 20 mg zachte capsules: BE270173

## **9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 27/09/2004

Datum van laatste hernieuwing: 13/10/2008

## **10. DATUM VAN GOEDKEURING/HERZIENING VAN DE TEKST**

Datum van goedkeuring van de tekst: 06/2025.

Datum van herziening van de tekst: 01/2024.