

BIJLAGE I

**LIJST MET NAMEN, FARMACEUTISCHE VORM, STERKTE VAN HET
GENEESMIDDEL, TOEDIENINGSWEG, AANVRAGER, HOUDER VAN DE
VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN, VERPAKKING EN
VERPAKKINGSEENHEDEN IN DE LIDSTATEN**

<u>Lidstaat</u>	<u>Aanvrager</u> <u>/houder van de</u> <u>vergunning voor</u> <u>het in de handel</u> <u>brenge[n]</u>	<u>Bedachte naam</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische</u> <u>vorm</u>	<u>Toedieningsweg</u>	<u>Verpakking</u> :	<u>Verpakkingseenheid</u>
België	Schering Health Care Ltd	Lurantal	10 mg	Zachte capsules	Voor oraal gebruik	B blister	20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 112, 120, 168 & 180
	The Brow, Burgess Hill, West Sussex, RH15 9NE, Verenigd Koninkrijk	Lurantal	20 mg	Zachte capsules	Voor oraal gebruik	B blister	20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 112, 120, 168 & 180
Denemarken	Schering Health Care Ltd	Scheritonin	10 mg	Zachte capsules	Voor oraal gebruik	B blister	20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 112, 120, 168 & 180
	The Brow, Burgess Hill, West Sussex, RH15 9NE, Verenigd Koninkrijk	Scheritonin	20 mg	Zachte capsules	Voor oraal gebruik	B blister	20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 112, 120, 168 & 180
Duitsland	Schering Health Care Ltd	Lurantal	10 mg	Zachte capsules	Voor oraal gebruik	B blister	20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 112, 120, 168 & 180
	The Brow, Burgess Hill, West Sussex, RH15 9NE, Verenigd Koninkrijk	Lurantal	20 mg	Zachte capsules	Voor oraal gebruik	B blister	20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 112, 120, 168 & 180
Finland	Schering Health Care Ltd The Brow,	Lurantal	10 mg	Zachte capsules	Voor oraal gebruik	B blister	20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 112, 120, 168 & 180

Frankrijk	Burgess Hill, West Sussex, RH15 9NE, Verenigd Koninkrijk	Lurantal	20 mg	Zachte capsules	Voor oraal gebruik	Blister	20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 112, 120, 168 & 180
	Schering Health Care Ltd The Brow, Burgess Hill, West Sussex, RH15 9NE, Verenigd Koninkrijk	Scheritonin	10 mg	Zachte capsules	Voor oraal gebruik	Blister	20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 112, 120, 168 & 180
		Scheritonin	20 mg	Zachte capsules	Voor oraal gebruik	Blister	20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 112, 120, 168 & 180
Griekenland	Schering Health Care Ltd The Brow, Burgess Hill, West Sussex, RH15 9NE, Verenigd Koninkrijk	Scheritonin	10 mg	Zachte capsules	Voor oraal gebruik	Blister	20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 112, 120, 168 & 180
		Scheritonin	20 mg	Zachte capsules	Voor oraal gebruik	Blister	20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 112, 120, 168 & 180
Ierland	Schering Health Care Ltd The Brow, Burgess Hill, West Sussex, RH15 9NE, Verenigd Koninkrijk	Scheritonin	5 mg	Zachte capsules	Voor oraal gebruik	Blister	20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 112, 120, 168 & 180
		Scheritonin	10 mg	Zachte capsules	Voor oraal gebruik	Blister	20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 112, 120, 168 & 180
		Scheritonin	20 mg	Zachte capsules	Voor oraal gebruik	Blister	20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 112, 120, 168 & 180
Italië	Schering Health Care Ltd The Brow, Burgess Hill, West Sussex, RH15 9NE,	Rexidal	20 mg	Zachte capsules	Voor oraal gebruik	Blister	20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 112, 120, 168 & 180

Luxemburg	Verenigd Koninkrijk	Schering Health Care Ltd	Lurantal	10 mg	Zachte capsules	Voor oraal gebruik	Blister	20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 112, 120, 168 & 180
		The Brow, Burgess Hill, West Sussex, RH15 9NE, Verenigd Koninkrijk	Lurantal	20mg	Zachte capsules	Voor oraal gebruik	Blister	20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 112, 120, 168 & 180
Nederland		Schering Health Care Ltd	Lurantal	10 mg	Zachte capsules	Voor oraal gebruik	Blister	20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 112, 120, 168 & 180
		The Brow, Burgess Hill, West Sussex, RH15 9NE, Verenigd Koninkrijk	Lurantal	20 mg	Zachte capsules	Voor oraal gebruik	Blister	20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 112, 120, 168 & 180
Oostenrijk		Schering Health Care Ltd	Lurantal	10 mg	Zachte capsules	Voor oraal gebruik	Blister	20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 112, 120, 168 & 180
		The Brow, Burgess Hill, West Sussex, RH15 9NE, Verenigd Koninkrijk	Lurantal	20 mg	Zachte capsules	Voor oraal gebruik	Blister	20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 112, 120, 168 & 180
Portugal		Schering Health Care Ltd	Scheritonin	10 mg	Zachte capsules	Voor oraal gebruik	Blister	20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 112, 120, 168 & 180
		The Brow, Burgess Hill, West Sussex, RH15 9NE, Verenigd Koninkrijk	Scheritonin	20 mg	Zachte capsules	Voor oraal gebruik	Blister	20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 112, 120, 168 & 180

Spanje	Schering Health Care Ltd The Brow, Burgess Hill, West Sussex, RH15 9NE, Verenigd Koninkrijk	Trivane	10 mg	Zachte capsules	Voor oraal gebruik	Blister	20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 112, 120, 168 & 180
		Trivane	20 mg	Zachte capsules	Voor oraal gebruik	Blister	20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 112, 120, 168 & 180
VK	Schering Health Care Ltd The Brow, Burgess Hill, West Sussex, RH15 9NE, Verenigd Koninkrijk	Isotretinoïne	5 mg	Zachte capsules	Voor oraal gebruik	Blister	20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 112, 120, 168 & 180
		Isotretinoïne	10 mg	Zachte capsules	Voor oraal gebruik	Blister	20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 112, 120, 168 & 180
		Isotretinoïne	20 mg	Zachte capsules	Voor oraal gebruik	Blister	20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 112, 120, 168 & 180

BIJLAGE II

WETENSCHAPPELIJKE CONCLUSIES EN DE REDENEN VOOR DE WIJZIGING VAN DE SAMENVATTING(EN) VAN DE PRODUCTKENMERKEN OPGESTELD DOOR HET EMEA

WETENSCHAPPELIJKE CONCLUSIES

ALGEHELE SAMENVATTING VAN DE WETENSCHAPPELIJKE BEOORDELING VAN Isotretinoïne / Lurantal / Trivane / Rexidal / Scheritonine (zie bijlage I)

Isotretinoïne (13-cis-retinoïnezuur) is een retinoïd en een derivaat van vitamine A. Isotretinoïne wordt gebruikt voor de systemische behandeling van acne. Zoals alle retinoïden is isotretinoïne teratogeen en gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap om aangeboren misvormingen te vermijden.

Voor Isotretinoïne / Lurantal / Rexidal / Scheritonine / Trivane is in het Verenigd Koninkrijk een vergunning voor het in de handel brengen verleend, daar het in wezen identiek (generiek) is aan het oorspronkelijke preparaat Roaccutane van Roche. Voor afsluiting van de wederzijdse-erkenningsprocedure (MRP) in alle lidstaten (met uitzondering van Zweden), diende Frankrijk bij het EMEA een verwijzingsverzoek in, daar het van oordeel was dat het zwangerschapspreventieprogramma als voorgesteld in de in het kader van de MRP voorgelegde samenvatting van de productkenmerken niet acceptabel was. Frankrijk verzocht derhalve om wijzigingen in diverse rubrieken van de SPC's. Bovendien was Frankrijk van mening dat voor isotretinoïne een PSUR-rapportage om de vijf jaar niet aanvaardbaar was.

Op grond van de redenen voor het verwijzingsverzoek en de vragen van het CPMP stelde de aanvrager een zwangerschapspreventieprogramma en een geactualiseerde samenvatting van de productkenmerken voor.

- Aspecten met betrekking tot de kwaliteit

Er werden geen significante kwesties met betrekking tot de veiligheid vastgesteld en de farmaceutische bijzonderheden van de SPC werden aangevuld, behalve de rubrieken die nationaal moeten worden ingevoerd.

- Aspecten met betrekking tot werkzaamheid

Tijdens de procedure werden garanties gegeven voor de bioequivalentie met het oorspronkelijke preparaat.

De werkzaamheid van het product staat vast, maar er werden vraagtekens gezet bij de te behandelen populatie.

Het CPMP merkte op dat de rechtvaardiging voor de eerstelijnsbehandeling bij ernstige acne niet op formele klinische studies berustte, maar veeleer op gepubliceerde klinische adviezen. Overwegende dat de indicaties de baten/risicoverhouding van isotretinoïne bij de beoogde populatie dienen te weerspiegelen, adviseerde het CPMP de volgende indicatie gezien het met isotretinoïne gepaard gaande teratogeen risico en andere ernstige bijwerkingen:

“Ernstige vormen van acne (zoals nodulaire acne, acne conglobata of acne met risico op blijvende littekens) die niet reageren op adequate standaard therapiekuren met systemische antibiotica en lokale behandeling.”

Bij volwassenen dient een behandeling met isotretinoïne ingesteld te worden op een dagelijkse dosis van 0,5 mg/kg. De respons op een behandeling met isotretinoïne en een aantal bijwerkingen zijn afhankelijk van de dosering en variëren per patiënt. Dit vereist individuele dosisaanpassingen tijdens de behandeling. Voor de meeste patiënten varieert de dosis van 0,5-1,0 mg/kg per dag. Langdurige remissie en recidief houden nauwer verband met de totale toegediende dosis dan met de duur van de behandeling of de dagelijkse dosis. Aangetoond werd dat er geen aanzienlijk extra voordeel kan worden verwacht boven een cumulatieve behandelingsdosis van 120-150 mg/kg. De behandelingsduur hangt af van de individuele dagelijkse dosis. Een behandelingskuur van 16-24 weken is normaliter voldoende om remissie te bereiken.

- Aspecten met betrekking tot de veiligheid

Het belangrijkste aspect met betrekking tot de veiligheid betrof het bepalen van aanbevelingen in de samenvatting van de productkenmerken om te verzekeren dat vrouwen van vruchtbare leeftijd niet zwanger zijn wanneer ze met een behandeling met isotretinoïne beginnen en niet zwanger worden tijdens of in de loop van minstens één maand na stopzetting van de behandeling met isotretinoïne, op basis van het voorstel van de aanvrager om een zwangerschapspreventieprogramma op te zetten.

In dit verband besprak het CPMP het volgende:

- Isotretinoïne (oraal) mag aan vrouwen van vruchtbare leeftijd enkel worden voorgeschreven onder strikte zwangerschapspreventiemaatregelen, bepaald in het zwangerschapspreventieprogramma van de vergunninghouder. Dit betreft ook vrouwen die momenteel niet seksueel actief zijn, tenzij de voorschrijver van oordeel is dat er dwingende redenen zijn waaruit blijkt dat er geen risico op zwangerschap bestaat.
- Isotretinoïne is gecontra-indiceerd bij vrouwen van vruchtbare leeftijd, tenzij aan alle volgende voorwaarden is voldaan:
 - Ze heeft ernstige acne (zoals nodulaire acne, acne conglobata of acne met risico op blijvende littekens) die niet reageren op adequate standaard therapiekuren met systemische antibiotica en topische therapie.
 - Ze is zich bewust van het teratogeen risico.
 - Ze is zich bewust van de noodzaak van een zorgvuldige maandelijkse follow-up.
 - Ze is zich bewust van en aanvaardt de noodzaak van een doeltreffende ononderbroken contraceptie vanaf 1 maand vóór aanvang van de behandeling, tijdens de gehele duur van de behandeling en gedurende 1 maand na beëindiging van de behandeling. Er dienen minstens één en bij voorkeur twee aanvullende contraceptieve vormen, waaronder een barrièremethode, te worden gebruikt.
 - Zelfs indien ze amenorroe heeft, dient ze alle aanbevelingen met betrekking tot doeltreffende contraceptie te volgen.
 - Ze dient in staat te zijn doeltreffende contraceptieve maatregelen te nemen.
 - Ze is ingelicht over en is zich bewust van de mogelijke gevolgen van een zwangerschap en van de noodzaak om snel een arts te raadplegen indien er een risico op zwangerschap bestaat.
 - Ze is zich bewust van de noodzaak van en aanvaardt zwangerschapstests te laten uitvoeren vóór, tijdens en 5 weken na het einde van de behandeling.
 - Ze heeft bevestigd dat ze de gevaren en noodzakelijke voorzorgsmaatregelen in verband met het gebruik van isotretinoïne begrepen heeft.
- Isotretinoïne mag enkel worden voorgeschreven door of onder toezicht van artsen die ervaring hebben met het gebruik van systemische retinoïden voor de behandeling van ernstige acne en die zich bewust zijn van de risico's van een behandeling met isotretinoïne en van de vereisten voor een zorgvuldige follow-up.
- Aan alle patiënten, zowel mannen als vrouwen, dient informatie te worden verschaft over het teratogeen risico en de strikte zwangerschapspreventiemaatregelen.
- Om voorschrijvers, apothekers en patiënten te helpen om blootstelling van de foetus aan isotretinoïne te vermijden, verstrekt de houder van de vergunning voor het in de handel brengen een informatiefolder. Daarin worden de waarschuwingen met betrekking tot de teratogeniciteit van isotretinoïne benadrukt, worden raadgevingen met betrekking tot contraceptie vóór aanvang van de behandeling gegeven en wordt de noodzaak van zwangerschapstests toegelicht.
- Contraceptie, zwangerschapstests en artsenbezoeken dienen plaats te vinden volgens de specifieke aanbevelingen zoals beschreven in de samenvatting van de productkenmerken.
- Voorschriften van isotretinoïne voor vrouwen van vruchtbare leeftijd dienen beperkt te zijn tot een behandeling van 30 dagen en voor de verlenging van de behandeling is een nieuw recept vereist. Idealiter dienen zwangerschapstest, afgifte van een recept en aflevering van isotretinoïne

op dezelfde dag te gebeuren. Isotretinoïne dient ten laatste 7 dagen na het voorschrijven ervan afgeleverd te worden.

- De patiënten dient duidelijk te worden meegedeeld dat dit geneesmiddel nooit aan een andere persoon mag worden gegeven en dat ongebruikte capsules na beëindiging van de behandeling bij hun apotheker moeten worden ingeleverd.
- Patiënten mogen geen bloed geven tijdens de behandeling en gedurende 1 maand na stopzetting van de behandeling met isotretinoïne wegens het mogelijk risico voor de foetus van zwangere vrouwen die transfusies toegediend krijgen.
- De vergunninghouder moet zich ertoe verbinden geen gratis monsters van het product te verstrekken.

Overwegende dat de algemene principes van het zwangerschapspreventieprogramma in de SPC dienen te worden beschreven, maar dat de bijzonderheden aan de plaatselijke regels dienen te worden aangepast, vereiste het CPMP dat de vergunninghouder de bijzonderheden van het zwangerschapspreventieprogramma met de nationale bevoegde instanties zou bespreken en dat een dergelijk programma op nationaal niveau ten uitvoer dient te worden gelegd. Deze vereiste wordt uiteengezet in een bijlage van het advies ('Voorwaarden voor de vergunning voor het in de handel brengen').

Bovendien moeten de periodieke veiligheidsupdates (PSUR) gedurende de eerste twee jaar nadat de Europese Commissie haar besluit heeft vastgesteld ieder half jaar worden ingediend, in de daaropvolgende drie jaar ieder jaar en daarna om de vijf jaar. De houder van de vergunning voor het in de handel brengen dient het CPMP, de rapporterende lidstaat en de betrokken lidstaten een periodieke veiligheidsupdate te overleggen waarin verslag wordt gedaan over het zwangerschapspreventieprogramma voor isotretinoïne en waarin een geïntegreerde beoordeling is opgenomen van gevallen van zwangere patiënten die het geneesmiddel hebben gebruikt en de afloop van deze zwangerschappen. Dit rapport dient informatie te bevatten over de maatregelen die zijn genomen om de doeltreffendheid van het risicobeheersprogramma te verzekeren en te beoordelen. Wanneer de PSUR-rapportage de fase van vijfjaarlijkse verslaggeving ingaat, moet de vergunninghouder jaarlijks een rapport blijven indienen over het risicobeheersprogramma.

Het CPMP verlangt eveneens dat:

- het bedrijf binnen 2 maanden na het CPMP-advies bij wijze van follow-up-maatregel een overzicht met voorstellen voor het bijwerken van de rubrieken inzake waarschuwingen en bijwerkingen met betrekking tot psychiatrische aandoeningen aan het CPMP verschaft.

Baten/risico-overwegingen

Op basis van de door de aanvrager overgelegde documentatie, met inbegrip van het voorstel voor de tenuitvoerlegging van een zwangerschapspreventieprogramma, en de wetenschappelijke discussie binnen het Comité, is het CPMP van mening dat de baten/risicoverhouding van Isotretinoïne / Lurantal / Rexidal / Scheritonine / Trivane gunstig is voor de goedgekeurde indicaties.

REDENEN VOOR DE WIJZIGING VAN DE SAMENVATTINGEN VAN PRODUCTKENMERKEN

Overwegende dat,

- het verwijzingsverzoek tot doel had overeenstemming te bereiken over de samenvatting van de productkenmerken gezien het teratogeen risico;
- de door de aanvrager voorgestelde samenvatting van de productkenmerken is beoordeeld op basis van de overgelegde documentatie, met inbegrip van het voorstel voor een zwangerschapspreventieprogramma, en de wetenschappelijke discussie binnen het Comité,

heeft het CPMP geadviseerd een vergunning voor het in de handel brengen te verlenen, op voorwaarde dat de samenvatting van de productkenmerken wordt gewijzigd. In bijlage III is de samenvatting van de productkenmerken voor Isotretinoïne / Lurantal / Trivane / Rexidal / Scheritonine (zie bijlage I) weergegeven.

BIJLAGE III

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

NOTA: DEZE SAMENVATTING VAN PRODUCTKENMERKEN WAS EEN BIJLAGE VAN DE COMMISSIE BESLISSING VAN DIT VERWIJZINGSVERZOEK VOOR ARBITRAGE. DA TEKSTEN WAREN GELDIG OP DAT MOMENT.

DEZE IS VERVOLGENS NIET ONDERHOUDEN OF AANGEPAST DOOR HET EMEA EN KOMT DAARVOOR NIET NOODZAKELIJKERWIJS OVEREEN MET DE HUIDIGE TEKSTEN.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

<Isotretinoïne><Scheritonin><Rexidal><Lurantal><Trivane><5 mg><10 mg><20 mg> zachte capsules

(zie bijlage 1, voor nationale implementatie)

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

<Elke zachte capsule bevat 5 mg isotretinoïne.>

<Elke zachte capsule bevat 10 mg isotretinoïne.>

<Elke zachte capsule bevat 20 mg isotretinoïne.>

Voor hulpstoffen, zie 6.1.

(zie bijlage 1, voor nationale implementatie)

3. FARMACEUTISCHE VORM

Zachte capsule.

<Elke capsule heeft een tweekleurig, roodbruin en crèmekleurig omhulsel met een heldergeel/oranje vulling en is aan een zijde voorzien van het gedrukte logo 'I5'.>

<Elke capsule heeft een roodbruin omhulsel met een heldergeel/oranje vulling en is aan een zijde voorzien van het gedrukte logo 'I10'.>

<Elke capsule heeft een tweekleurig, niet-doorschijnend, roodbruin en crèmekleurig omhulsel met een heldergeel/oranje vulling en is aan een zijde voorzien van het gedrukte logo 'I20'.>

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Ernstige vormen van acne (zoals nodulaire acne of acne conglobata of acne met het risico van blijvende littekens) die resistent zijn voor een adequate kuur met een standaardtherapie met systemische antibiotica en topische behandeling.

4.2 Dosering en wijze van toediening

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 vereiste controles.

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

Volwassenen inclusief adolescenten en bejaarden:

De therapie met isotretinoïne moet worden begonnen met een dosering van 0,5 mg/kg/dag. De therapeutische respons op isotretinoïne en sommige bijwerkingen zijn dosisafhankelijk en variëren per

patiënt. Dit maakt een individuele dosisaanpassing tijdens de therapie noodzakelijk. Bij de meeste patiënten varieert de dosis van 0,5 tot 1 mg/kg per dag.

Remissie op de lange termijn en de mate van recidief zijn nauwer gerelateerd aan de totale toegediende dosis dan aan de therapieduur of de dagelijkse dosis. Het is aangetoond dat geen substantieel beter resultaat is te verwachten als de cumulatieve dosis hoger is dan 120 – 150 mg/kg. De behandelingsduur is afhankelijk van de individuele dagelijkse dosis. Een behandelingskuur van 16 – 24 weken is normaliter voldoende om een remissie te bereiken.

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

Patiënten met ernstige nierinsufficiëntie

Bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie dient de behandeling met een lagere dosis (b.v. 10 mg/dag) te worden gestart. Daarna dient de dosis met 1 mg/kg/dag toe te nemen totdat de patiënt de maximaal te verdragen dosis heeft bereikt (zie rubriek 4.4 “Speciale waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik”).

Kinderen

Isotretinoïne is niet geïndiceerd voor de behandeling van prepuberale acne en het wordt niet aanbevolen bij patiënten jonger dan 12 jaar.

Patiënten met intolerantie

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

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 in de vruchtbare leeftijd tenzij aan alle voorwaarden van het Programma ter voorkoming van zwangerschap wordt voldaan (zie rubriek 4.4 “Speciale 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 isotretinoïne of een van de hulpstoffen
- die gelijktijdig behandeld worden met tetracyclinen (zie rubriek 4.5 “Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie”).

4.4 Speciale waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

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 antibiotica en topische behandeling. (zie rubriek 4.1 “Therapeutische indicaties”)
- zij begrijpt het teratogene risico
- zij begrijpt de noodzaak van een strenge maandelijks controle
- zij begrijpt de noodzaak van en accepteert effectieve contraceptie die zonder onderbreking wordt toegepast 1 maand voorafgaand aan de behandeling, tijdens de behandeling en gedurende 1 maand na beëindiging van de behandeling. Er dienen tenminste één maar bij voorkeur twee aanvullende anticonceptiemethoden te worden toegepast waaronder een barrièremethode.
- zelfs in geval van amenorroe moet zij alle adviezen aangaande anticonceptie opvolgen
- zij moet in staat zijn effectieve anticonceptiemaatregelen toe te passen
- 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.
- zij begrijpt de noodzaak van en accepteert het ondergaan van een zwangerschapstest voorafgaand aan en tijdens de behandeling en 5 weken 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 waarbij een bevestiging dat ze over voldoende begripsvermogen beschikt.
- De patiënte de hierboven vermelde voorwaarden accepteert.
- De patiënte tenminste één en bij voorkeur twee anticonceptiemethoden waarbij een barrièremethode, gedurende tenminste 1 maand voorafgaand aan de behandeling heeft toegepast en dat effectieve anticonceptie wordt voortgezet tijdens de behandeling en gedurende tenminste 1 maand na beëindiging van de behandeling.
- De zwangerschapstesten negatief zijn voorafgaand aan en tijdens de behandeling en 5 weken na beëindiging van de behandeling. De data en de uitkomsten van de zwangerschapstesten dienen te worden vastgelegd.

Anticonceptie

Vrouwelijke patiënten moeten voorzien worden van begrijpelijke informatie over zwangerschapspreventie en ze moeten verwezen worden voor anticonceptie-advies als ze nog geen anticonceptie toepassen.

Bij vrouwen die mogelijk het risico lopen zwanger te raken, is een minimum vereiste dat ze tenminste één effectieve anticonceptiemethode toepassen. Bij voorkeur dient de patiënte twee aanvullende anticonceptiemethoden toe te passen, waaronder een barrièremethode. De anticonceptie moet gedurende tenminste 1 maand na beëindiging van de behandeling worden voortgezet, zelfs bij patiënten met amenorroe.

Zwangerschapstest

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 menstruatiecycclus als volgt te gebruiken:

Voorafgaand aan de behandeling:

Om mogelijke zwangerschap voorafgaand aan het begin van de anticonceptie uit te sluiten, wordt aanbevolen om onder medische supervisie een initiële zwangerschapstest uit te voeren en de datum en uitslag vast te leggen. Bij patiënten zonder een regelmatige menstruatie dient het tijdstip van deze zwangerschapstest mede bepaald te worden door de seksuele activiteit van de patiënte en de test moet uitgevoerd worden ongeveer 3 weken nadat de patiënte voor het laatst onbeschermd gemeenschap heeft gehad. De voorschrijver moet de patiënte instrueren over anticonceptie.

Een zwangerschapstest onder medische supervisie dient ook te worden uitgevoerd tijdens het consult waar de prescriptie plaatsvindt of binnen de drie dagen voorafgaand aan het consult en deze test moet pas uitgevoerd worden als de patiënte tenminste gedurende 1 maand effectieve anticonceptie heeft toegepast. Deze test moet zekerheid geven dat de patiënte niet zwanger is wanneer de behandeling met isotretinoïne begint.

Vervolgconsulten:

Vervolgconsulten dienen met intervallen van 28 dagen te worden gehouden. 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 dient te worden genomen. Waar geïndiceerd, dient de vervolg zwangerschapstest op de dag van het consult of binnen de drie dagen voorafgaand aan het consult te worden uitgevoerd.

Einde van de behandeling:

Vijf weken 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 isotretinoïne voor vrouwen in de vruchtbare leeftijd dienen tot 30 dagen beperkt te blijven en voor voortzetting van de behandeling is een nieuw voorschrift nodig. Bij voorkeur dient de zwangerschapstest, het voorschrijven en het afleveren van isotretinoïne op dezelfde dag plaats te vinden. Het afleveren van isotretinoïne dient binnen maximaal 7 dagen na het uitschrijven van het recept te geschieden.

Mannelijke patiënten

Er is geen bewijs dat er op wijst dat de vruchtbaarheid of nakomelingen van mannelijke patiënten die isotretinoïne gebruiken, worden beïnvloed. Mannelijke patiënten moeten er echter 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 medicijn nooit aan iemand anders mogen geven en dat ze niet gebruikte capsules bij het eind van de behandeling bij de apotheek inleveren.

Patiënten mogen geen bloed geven tijdens de behandeling en gedurende 1 maand na het stoppen van de behandeling wegens het potentiële risico voor de foetus van een zwangere vrouw die transfusie krijgt.

Educatiemateriaal

Om de voorschrijvende artsen, apothekers en patiënten behulpzaam te zijn om blootstelling van de foetus aan isotretinoïne te vermijden, voorziet de registratiehouder in voorlichtingsmaterialen ter bekrachtiging van de waarschuwingen over de teratogenese van isotretinoïne, aangaande anticonceptie adviezen voordat de behandeling begint en aangaande de noodzaak van zwangerschapstesten.

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, psychotische symptomen en zelden zelfmoordpogingen en zelfmoord zijn gemeld bij met isotretinoïne behandelde patiënten (zie Rubriek 4.8 “Bijwerkingen”). Bijzondere aandacht dient te worden besteed aan patiënten met een voorgeschiedenis van depressie en alle patiënten dienen gecontroleerd te worden op tekenen van depressie en, indien noodzakelijk, verwezen te worden voor een passende therapie. Stoppen van de behandeling kan echter onvoldoende zijn om de symptomen te verminderen en daarom kan een verdere psychiatrische of psychologische evaluatie nodig zijn.

Aandoeningen van huid of onderhuid

In de beginfase van de therapie wordt nu en dan een acute exacerbatie van de acne waargenomen maar deze neemt gewoonlijk binnen 7-10 dagen af bij voortgezette therapie en aanpassing van de dosis is meestal niet vereist.

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

Agressieve chemisch dermabrasie en huidlaserbehandeling dienen bij patiënten op isotretinoïne en gedurende een periode van 5 tot 6 maanden na de behandeling te worden vermeden vanwege het risico van hypertrofische littekenvorming op atypische plaatsen en zeldzamer postinflammatoire hyper- of hypopigmentatie op de behandelde gebieden. Wasepilatie dient bij patiënten op isotretinoïne en tenminste gedurende een periode van 6 maanden na de behandeling te worden vermeden vanwege het risico van epidermolyse.

Gelijktijdige toediening van isotretinoïne en topische keratolytische of exfoliatieve anti-acnemiddelen dient vermeden te worden omdat locale irritatie kan toenemen.

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

Aandoeningen van het oog

Droge ogen, troebelingen in de cornea, slechter zien in het donker en keratitis verdwijnen doorgaans na het staken van de therapie. Droge ogen kunnen worden verholpen door het aanbrengen van een verzachtende oogzalf of het gebruik van kunsttranen. Het dragen van contactlenzen kan onmogelijk worden, waardoor de patiënt gedwongen kan worden over te schakelen op het dragen van een bril tijdens de behandeling.

Slechter zien in het donker is ook gemeld en bij sommige patiënten trad dat plotseling op (zie rubriek 4.7 “Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen”).

Patiënten met visusstoornissen dienen verwezen te worden voor een specialistisch oogheelkundig onderzoek. Staken van de therapie met isotretinoïne kan nodig zijn.

Aandoeningen van skeletspierstelsel, bindweefsel en botten

Myalgie, artralgie en verhoogde serum-CPK-waarden zijn gemeld bij patiënten op isotretinoïne, vooral bij patiënten die een sterke fysieke inspanning verrichten (zie rubriek 4.8 “Bijwerkingen”).

Botafwijkingen waaronder vroegtijdige sluiting van de epifysairschijf, hyperostose en calcificatie van pezen en ligamenten en tendinitis, zijn voorgekomen na jarenlange toediening van hoge doses isotretinoïne ter behandeling van keratinisatiestoornissen. De hoogte van de doses, de behandelingsduur en de totale cumulatieve dosis overschreden in het algemeen bij deze patiënten de doses die aanbevolen worden bij de behandeling van acne.

Benigne intracraniale hypertensie

Er zijn gevallen van benigne intracraniale hypertensie gemeld; in sommige gevallen in samenhang met gelijktijdig toegediende tetracyclinen (zie rubrieken 4.3 “Contra-indicaties” en 4.5 “Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie”). Symptomen van benigne intracraniale hypertensie omvatten hoofdpijn, misselijkheid en braken, stoornissen bij het zien en papiloedeem. Patiënten bij wie benigne intracraniale hypertensie ontstaat, moeten onmiddellijk de therapie met isotretinoïne stoppen.

Aandoeningen van lever of gal

Leverenzymen dienen vóór behandeling, 1 maand na het starten van de therapie en daarna om de drie maanden te worden gecontroleerd tenzij vaker controleren klinisch is aangewezen.

Voorbijgaande en reversibele verhogingen van levertransaminasen zijn gemeld. In veel gevallen bleven deze verhogingen binnen het normale bereik en keerden tijdens de behandeling tot de uitgangswaarden terug. In geval van een blijvende klinisch relevante verhoging van de

transaminasenwaarden, kan echter een verlaging van de dosering of stoppen van de behandeling overwogen worden.

Nierinsufficiëntie

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

Lipidenmetabolisme

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

Isotretinoïne is in verband gebracht met verhoging van triglyceridenspiegels. De toediening van isotretinoïne dient te worden gestaakt als de hypertriglyceridemie niet op een aanvaardbaar peil kan worden gehouden of als zich symptomen van pancreatitis voordoen (zie rubriek 4.8 “Bijwerkingen”). Spiegel boven 800 mg/dl of 9 mmol/l gaan soms gepaard met een acute pancreatitis, die mogelijk fataal kan verlopen.

Aandoeningen van het maag-darmstelsel

Bij patiënten zonder darmaandoeningen in de anamnese is isotretinoïne in verband gebracht met darmontsteking (waaronder ileitis regionalis). Bij patiënten met een ernstige (bloederige) diarree dient de therapie met isotretinoïne onmiddellijk gestaakt te worden.

Allergische reacties

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

Patiënten met een hoog risico

Bij patiënten met diabetes, obesitas, alcoholmisbruik of vetstofwisselingsstoornissen die met isotretinoïne behandeld worden, kan een meer frequente controle van de serumlipiden en/of bloedglucose nodig zijn. Verhoogde nuchtere bloedsuikerwaarden en nieuwe gevallen van diabetes zijn gemeld tijdens de therapie met isotretinoïne.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Patiënten mogen niet gelijktijdig vitamine A innemen vanwege de kans op het ontstaan van hypervitaminose A.

Er zijn gevallen van benigne intracraniale hypertensie (pseudotumor cerebri) gemeld bij het samengebruiken van isotretinoïne en tetracyclinen. Daarom moet het gelijktijdig toedienen met tetracyclinen vermeden worden (zie rubriek 4.3 “Contra-indicaties en rubriek” 4.4 “Speciale waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik”).

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap is een absolute contra-indicatie bij de behandeling met isotretinoïne (zie rubriek 4.3 “Contra-indicaties”). Als ondanks deze voorzorgen toch zwangerschap optreedt tijdens de behandeling met isotretinoïne of in de daarop volgende maand, bestaat er een groot risico van zeer ernstige en ingrijpende misvormingen bij de foetus.

De foetale misvormingen gerelateerd aan het gebruik van isotretinoïne, omvatten afwijkingen van het centraal zenuwstelsel (hydrocephalus, cerebellaire misvorming/afwijking, microcefalie), faciale dysmorfie, gespleten gehemelte, afwijkingen aan het uitwendige oor (afwezigheid van het uitwendige oor, kleine of afwezige uitwendige gehoorgangen), oogafwijkingen (microftalmie), cardiovasculaire afwijkingen (conotruncale misvormingen zoals tetralogie van Fallot, transpositie van grote vaten, septumdefecten), afwijking van de thymus en bijschildklier. Ook is het risico van een spontane abortus verhoogd.

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

Borstvoeding

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

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

Er zijn een aantal gevallen van verminderd zicht in het donker voorgekomen tijdens isotretinoïetherapie en dit bleef in zeldzame gevallen langdurig bestaan na het staken van de therapie (zie rubriek 4.4 “Speciale waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik” en rubriek 4.8 “Bijwerkingen”). Omdat dit verschijnsel zich bij sommige patiënten plotseling kan voordoen, moeten de patiënten op het mogelijk optreden van dit probleem gewezen worden en gewaarschuwd worden voorzichtig te zijn bij het besturen van een voertuig of het bedienen van machines.

4.8 Bijwerkingen

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

<i>Infecties :</i>	
Zeer zelden ($\leq 1/10\ 000$):	Gram positieve (mucocutane) bacteriële infectie
<i>Aandoeningen van het bloed en lymfatisch stelsel:</i>	
Zeer vaak ($\geq 1/10$):	Anemie, verhoogde bloedbezinking, trombocytopenie, trombose
Vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$):	Neutropenie
Zeer zelden ($\leq 1/10\ 000$):	Lymfadenopathie
<i>Aandoeningen van het immuunsysteem:</i>	
Zelden ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$):	Allergische huidreacties, anafylactische reacties, overgevoeligheid
<i>Voedings- en stofwisselingsstoornissen:</i>	
Zeer zelden ($\leq 1/10\ 000$):	Diabetes mellitus, hyperurikemie
<i>Psychische stoornissen:</i>	
Zelden ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$):	Depressie
Zeer zelden ($\leq 1/10\ 000$):	Abnormaal gedrag, psychotische aandoening, suicidepoging, suicide
<i>Aandoeningen van het zenuwstelsel:</i>	
Vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$):	Hoofdpijn
Zeer zelden ($\leq 1/10\ 000$):	Benigne intracraniale hypertensie, convulsies, slaperigheid
<i>Aandoeningen van het oog:</i>	
Zeer vaak ($\geq 1/10$):	Blefaritis, conjunctivitis, droge ogen, oogirritatie
Zeer zelden ($\leq 1/10\ 000$):	Wazig zien, cataract, kleurenblindheid (gebrekkig kleuren zien),

	contactlensintolerantie, troebele cornea, nachtblindheid, keratitis, papiloedeem (als een teken van benigne intracraniale hypertensie), fotofobie
<i>Aandoeningen van het oor en evenwichtsorgaan:</i>	
Zeer zelden ($\leq 1/10\ 000$):	Verminderd gehoor
<i>Aandoeningen van de bloedvaten:</i>	
Zeer zelden ($\leq 1/10\ 000$):	Vasculitis (bv Wegener's granulomatosis, allergische vasculitis)
<i>Aandoeningen van het ademhalingsstelsel, de borstkas en het mediastinum:</i>	
Vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$):	Epistaxis, droge neus, nasofaryngitis
Zeer zelden ($\leq 1/10\ 000$):	Bronchospasme (vooral bij astmapatiënten), heesheid
<i>Aandoeningen van het maagdarmsstelsel:</i>	
Zeer zelden ($\leq 1/10\ 000$):	Colitis, ileitis, droge keel, gastro-intestinale bloeding, bloederige diarree en inflammatoire darmaandoening, misselijkheid, pancreatitis (zie rubriek 4.4 "Speciale waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik")
<i>Aandoeningen van de lever of gal:</i>	
Zeer vaak ($\geq 1/10$):	Verhoogd transaminase (zie rubriek 4.4 "Speciale waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik")
Zeer zelden ($\leq 1/10\ 000$):	Hepatitis
<i>Aandoeningen van huid of onderhuid:</i>	
Zeer vaak ($\geq 1/10$):	Cheilitis, dermatitis, droge huid, gelokaliseerde exfoliatie, pruritus, erythemateuze uitslag, broze huid (risico van trauma bij wrijven)
Zelden ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$):	Alopecia
Zeer zelden ($\leq 1/10\ 000$):	Acne fulminans, verergering acne (opflakking acne), erytheem (faciaal), exantheem, aandoeningen aan het haar, hirsutisme, nageldystrofie, paronychia, lichtovergevoelighedsreactie, pyogeen granuloma, hyperpigmentatie van de huid, toegenomen zweten
<i>Aandoeningen van het skeletspierstelsel, bindweefsel en botten:</i>	
Zeer vaak ($\geq 1/10$):	Artralgie, myalgie, rugpijn (vooral bij adolescenten)
Zeer zelden ($\leq 1/10\ 000$):	Arthritis, calcinosis (ligamenten and pezen), vroegtijdige sluiting epifysaïrschijf, exostose (hyperostose), verminderde botdichtheid, tendonitis
<i>Aandoeningen van de nieren en urinewegen</i>	
Zeer zelden ($\leq 1/10\ 000$):	Glomerulonefritis
<i>Algemene aandoeningen en stoornissen op de plaats van toediening:</i>	
Zeer zelden ($\leq 1/10\ 000$):	Granulatieweefsel (toegenomen vorming), malaise
<i>Onderzoeken:</i>	
Zeer vaak ($\geq 1/10$):	Verhoogde bloedtriglyceriden, verlaagd HDL
Vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$):	Verhoogd bloedcholesterol, verhoogd bloedglucose, haematurie, proteïnurie
Zeer zelden ($\leq 1/10\ 000$):	Verhoogd creatinefosfokinase in het bloed

De incidentie van de bijwerkingen werd berekend op basis van de samengevoegde gegevens uit klinische studies (824 patiënten) en de gegevens die beschikbaar zijn gekomen sinds het in de handel brengen.

4.9 Overdosering

Isotretinoïne is een derivaat van vitamine A. Ofschoon de acute toxiciteit van isotretinoïne laag is, kunnen in accidentele gevallen van overdosering tekenen van hypervitaminosis A optreden. Uitingen van acute vitamine A toxiciteit omvatten ernstige hoofdpijn, misselijkheid of braken, slaperigheid, prikkelbaarheid en jeuk. Teken en symptomen van een accidentele of opzettelijke overdosering met isotretinoïne zullen waarschijnlijk hetzelfde zijn. Het valt te verwachten dat deze symptomen reversibel zijn en ze verdwijnen zonder dat een behandeling nodig is.

5. FARMACOLOGISCHE GEGEVENS

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

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

Werkingsmechanisme

Isotretinoïne is een stereoisomeer van all-trans- retinoïne-zuur (tretinoïne).

Het juiste werkingsmechanisme van isotretinoïne is nog niet in detail opgehelderd. Wel staat vast, dat de verbetering van het klinisch beeld van ernstige acne samengaat met een onderdrukking van de talgproductie en een histologisch aantoonbare reductie van de talgklier grootte. Voorts is een anti-inflammatoir effect in de dermis van isotretinoïne vastgesteld.

Effectiviteit

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

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

De absorptie van isotretinoïne uit het maagdarmkanaal is variabel en dosislineair over het therapeutische dosisbereik. De absolute biologische beschikbaarheid van isotretinoïne is niet bepaald omdat de stof niet beschikbaar is als een intraveneuze toedieningsvorm bij de mens maar extrapolatie van studies bij honden doen echter vermoeden dat de systemische biologische beschikbaarheid tamelijk laag en variabel is. Gelijktijdige inname met voedsel verdubbelt de biologische biobeschikbaarheid in vergelijking met nuchtere omstandigheden.

Verdeling

Isotretinoïne wordt sterk aan plasma-eiwitten gebonden, voornamelijk aan albumine (99,9 %). Het verdelingsvolume van isotretinoïne is niet bepaald omdat isotretinoïne niet beschikbaar is als een intraveneuze toedieningsvorm bij de mens. Bij de mens is weinig informatie beschikbaar over de verdeling naar de weefsels. De concentratie van isotretinoïne in de epidermis bedraagt ongeveer de helft van die in het serum. De concentratie van isotretinoïne in het plasma is 1,7 keer hoger dan in het totale bloed tengevolge van de slechte penetratie van isotretinoïne in de rode bloedcellen.

Metabolisme

Er zijn na orale toediening van isotretinoïne drie belangrijke metabolieten in het plasma geïdentificeerd: 4-oxo-isotretinoïne, tretinoïne (all-trans retinoïnezuur) en 4-oxo-tretinoïne. Er is in verschillende *in vitro*-testen aangetoond dat deze metabolieten biologisch actief zijn. Van 4-oxo-isotretinoïne is in een klinische studie aangetoond dat het aanmerkelijk bijdraagt aan de activiteit van isotretinoïne (reductie van talgsecretie ondanks dat er geen invloed was op de plasmaspiegels van isotretinoïne en tretinoïne). Andere minder belangrijke metabolieten zijn glucuronideconjugaten. De voornaamste metaboliet is 4-oxo-isotretinoïne met steady state-plasmaconcentraties die 2,5 maal hoger zijn dan die van de moederstof.

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

De enterohepatische kringloop kan bij de mens een aanzienlijke rol spelen in de farmacokinetiek van isotretinoïne. In *in vitro* metabole studies is aangetoond dat verschillende CYP-enzymen betrokken zijn bij het metabolisme van isotretinoïne tot 4-oxo-isotretinoïne en tretinoïne. Geen enkele isovorm lijkt een overheersende rol te spelen. Isotretinoïne en de metaboliëten hebben geen significante invloed op de CYP-activiteit.

Eliminatie

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

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

Farmacokinetiek bij speciale populaties

Omdat isotretinoïne is gecontra-indiceerd bij patiënten met leverinsufficiëntie, is beperkte informatie beschikbaar over de farmacokinetiek van isotretinoïne bij deze patiëntenpopulatie. Nierfalen vermindert de plasmaklaring van isotretinoïne en 4-oxo-isotretinoïne niet significant.

5.3 Gegevens uit preklinisch veiligheidsonderzoek

Acute toxiciteit

De orale acute toxiciteit van isotretinoïne werd bij verschillende diersoorten bepaald. De LD₅₀ is ongeveer 2000 mg/kg bij konijnen, ongeveer 3000 mg/kg bij muizen en meer dan 4000 mg/kg bij ratten.

Chronische toxiciteit

Een lange termijnstudie bij ratten van meer dan 2 jaar (isotretinoïnedosering 2, 8 en 32 mg/kg/dag) leverde bewijs op voor gedeeltelijk haarverlies en verhoogde plasmatriglyceriden bij de groepen met de hogere doseringen. Het bijwerkingenpatroon van isotretinoïne bij knaagdieren lijkt dus heel veel op dat van vitamine A, maar bevat niet de massieve weefsel- en orgaan calcificaties zoals die bij de rat met vitamine A worden waargenomen. De schade aan levercellen zoals waargenomen bij vitamine A, kwamen bij isotretinoïne niet voor.

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

Teratogenese

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

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

Fertiliteit

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

Mutagenese

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

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

<5 mg:

Inhoud van de capsule

Sojaolie, geraffineerd

Bijenwas, geel

Gehydrogeneerde plantaardige olie (gewonnen uit sojaolie)

Capsule-omhulsel

Glycerol

Gelatine

Water, gezuiverd

Rode ijzeroxidepasta (E172)

Gele ijzeroxidepasta (E172)

Titaniumdioxide (E171)

Lecithine

Triglyceriden met middellange keten

Zwarte inkt

Bestanddelen van zwarte drukinkt.

Polyvinylacetaatftalaat

Zwarte ijzeroxide (E172)

Macrogol 400

Propyleenglycol

Ammoniumhydroxide (38%)>

<10 mg:

Inhoud van de capsule

Sojaolie, geraffineerd

Bijenwas, geel

Gehydrogeneerde plantaardige olie (gewonnen uit sojaolie)

Capsule-omhulsel

Glycerol

Gelatine

Water, gezuiverd

Rode ijzeroxidepasta (E172)

Lecithine

Triglyceriden met middellange keten

Zwarte inkt

Bestanddelen van zwarte drukinkt.

Polyvinylacetaatftalaat

Zwarte ijzeroxide (E172)

Macrogol 400

Propyleenglycol

Ammoniumhydroxide (38%)>

<20 mg:

Inhoud van de capsule

Sojaolie, geraffineerd

Bijenwas, geel

Gehydrogeneerde plantaardige olie (gewonnen uit sojaolie)

Capsule-omhulsel

Glycerol

Gelatine

Water, gezuiverd

Rode ijzeroxidepasta (E172)

Gele ijzeroxidepasta (E172)

Titaniumdioxide (E171)

Lecithine

Triglyceriden met middellange keten

Zwarte inkt

Bestanddelen van zwarte drukinkt.

Polyvinylacetaatftalaat

Zwarte ijzeroxide (E172)

Macrogol 400

Propyleenglycol

Ammoniumhydroxide (38%)>

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Niet bewaren boven 25 °C. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking. Houd de verpakking zorgvuldig gesloten ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Thermoforme blisterverpakking. Elke blisterverpakking is gemaakt van ondoorschijnend triplexlaminaat (PVC/PE/PVdC) en is afgesloten met aluminium afsluitfolie.

Verpakkingen van 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 112, 120, 168 & 180. Het kan voorkomen dat niet alle verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Instructies voor gebruik en verwerking

Geen bijzondere vereisten.

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

Schering Health Care Ltd

The Brow
Burgess Hill
West Sussex RH15 9NE
England
Verenigd Koninkrijk

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

9. DATUM VAN GOEDKEURING/VERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE SAMENVATTING