Isotretinoin „ratiopharm“ 20 mg-Kapseln

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Jede Weichkapsel enthält 20 mg Isotretinoin.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Jede Weichkapsel enthält:

- Raffiniertes Sojabohnenöl 265,6 mg; Partiell hydriertes Sojabohnenöl 15,4 mg
- Ponceau 4R (E 124) 0,336 mg
- Sorbitol 70% 16,99 mg

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Weichkapsel

Isotretinoin „ratiopharm“ 10 mg-Kapseln

Hellviolett-färbige längliche Weichgelatinekapsel (10 mm Länge), die eine gelb-orange, opake, viskose Flüssigkeit enthält.

Isotretinoin „ratiopharm“ 20 mg-Kapseln

Rötlichbraun-färbige längliche Weichgelatinekapsel (12 mm Länge), die eine gelb-orange, opake, viskose Flüssigkeit enthält.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Schwere Formen der Akne (wie Akne nodularis oder Akne conglobata oder Akne mit dem Risiko einer permanenten Narbenbildung), die sich gegenüber adäquaten Standardtherapiezyklen mit systemischen Antibiotika und topischer Therapie als resistent erwiesen haben.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Isotretinoin darf nur von Ärzten, die mit der Anwendung von systemischen Retinoiden in der Behandlung der schweren Akne vertraut sind und welche umfassende Kenntnis der Risiken einer Isotretinoin-Therapie und der notwendigen Kontrollen besitzen, bzw. unter deren Aufsicht verschrieben werden.

Erwachsene sowie Jugendliche und ältere Menschen

Die Isotretinoin-Therapie sollte mit einer Dosis von 0,5 mg/kg pro Tag begonnen werden. Das therapeutische Ansprechen auf Isotretinoin und einige Nebenwirkungen sind dosisabhängig und unterscheiden sich von Patient zu Patient. Daher ist eine individuelle Dosisanpassung während der Therapie notwendig. Für die meisten Patienten liegt die Dosis in einem Bereich von 0,5 – 1,0 mg/kg pro Tag.

Die Langzeitremissions- und Rückfallsraten sind stärker mit der gegebenen Gesamtdosis als mit der Dauer der Behandlung oder der Tagesdosis verknüpft. Es wurde gezeigt, dass über einer kumulativen Behandlungsdosis von 120 – 150 mg/kg kein zusätzlicher substanzieller Nutzen mehr zu erwarten ist. Die Behandlungsdauer hängt von der individuellen Tagesdosis ab. Normalerweise ist eine Behandlungsdauer von 16 bis 24 Wochen ausreichend, um eine Remission zu erreichen.

Bei den meisten Patienten wird mit einem einzigen Behandlungszyklus eine vollkommene Heilung der Akne erreicht. Im Falle eines echten Rückfalls kann ein weiterer Behandlungszyklus mit der gleichen Tages- und kumulativen Behandlungsdosis in Betracht gezogen werden. Da bis zu 8 Wochen nach dem Ende der Behandlung eine weitere Verbesserung der Akne beobachtet werden kann, sollte vor Ablauf der Frist eine Folgebehandlung nicht erwogen werden.

Niereninsuffizienz

Bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz muss die Behandlung mit einer niedrigeren Dosis (z.B. 10 mg/Tag) begonnen werden. Die Dosis sollte dann bis auf 1 mg/kg/Tag oder bis der Patient die maximale tolerierte Dosis erhält, erhöht werden (siehe Abschnitt 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“).

Pädiatrische Patienten

Isotretinoin ist nicht für die Behandlung bei der präpubertären Akne indiziert und wird für Patienten unter 12 Jahren nicht empfohlen.

Patienten mit Unverträglichkeit

Bei Patienten, die eine schwere Unverträglichkeit gegenüber der empfohlenen Dosis zeigen, kann die Behandlung mit einer niedrigeren Dosis fortgesetzt werden, was zu einer längeren Behandlungsdauer und einem höheren Rückfallsrisiko führt. Um bei diesen Patienten die bestmögliche Wirkung zu erzielen, sollte die Dosis normalerweise mit der höchsten tolerierten Dosierung fortgesetzt werden.

Art der Anwendung

Die Kapseln sollen ein- oder zweimal täglich zusammen mit Nahrung eingenommen werden.

4.3 Gegenanzeigen

Isotretinoin ist bei schwangeren und stillenden Frauen kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.6 „Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit“)

Isotretinoin ist bei Frauen im gebärfähigen Alter kontraindiziert, es sei denn, dass alle Bedingungen des

Schwangerschaftsverhütungsprogramms eingehalten werden (siehe Abschnitt 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“).

Isotretinoin ist außerdem kontraindiziert bei Patienten

- mit Leberinsuffizienz
- mit übermäßig erhöhten Blutfettwerten
- mit Hypervitaminose A
- mit Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, Soja, Erdnüsse, Ponceau 4R (E 124) oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- die gleichzeitig eine Tetrazyklin-Behandlung erhalten (siehe Abschnitt 4.5 „Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen“)

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Schwangerschaftsverhütungsprogramm

Dieses Arzneimittel ist TERATOGEN.

Isotretinoin ist bei Frauen im gebärfähigen Alter kontraindiziert, es sei denn, alle hier folgenden Bedingungen des Schwangerschaftsverhütungsprogramms werden erfüllt:

- Sie leidet an schwerer Akne (wie Akne nodularis oder Akne conglobata oder an einer Akne, bei der das Risiko einer dauerhaften Narbenbildung besteht), welche sich gegenüber adäquaten Standardtherapiezyklen mit systemischen Antibiotika und topischer Therapie als resistent erwiesen hat (siehe Abschnitt 4.1 „Anwendungsgebiete“).
- Sie versteht das teratogene Risiko.
- Sie versteht die Notwendigkeit einer strengen Überwachung auf einer monatlichen Basis.
- Sie versteht die Notwendigkeit einer zuverlässigen Empfängnisverhütung ohne Unterbrechung, 1 Monat vor Beginn der Behandlung, während der Behandlung und 1 Monat nach Beendigung der Behandlung. Es muss mindestens eine, vorzugsweise sollten aber zwei sich ergänzende Maßnahmen zur Empfängnisverhütung, inklusive Barrieremethode, durchgeführt werden.
- Auch im Falle einer Amenorrhoe muss sie alle Anweisungen für eine zuverlässige Empfängnisverhütung befolgen.
- Sie muss in der Lage sein, die Empfängnisverhütungsmaßnahmen zuverlässig durchzuführen.
- Sie ist über mögliche Konsequenzen einer Schwangerschaft und die Notwendigkeit sich sofort untersuchen zu lassen, falls das Risiko besteht, dass eine Schwangerschaft eingetreten ist, informiert und versteht sie.
- Sie versteht die Notwendigkeit und akzeptiert, Schwangerschaftstests vor, während und 5 Wochen nach dem Ende der Therapie durchzuführen.
- Sie hat bestätigt, dass sie die Gefahren und notwendigen Vorsichtsmaßnahmen, die mit der Anwendung von Isotretinoin verbunden sind, verstanden hat.

Diese Voraussetzungen gelten auch für Frauen, welche gegenwärtig nicht sexuell aktiv sind, es sei denn, dass der verschreibende Arzt der Meinung ist, dass es zwingende Gründe gibt, die dafür sprechen, dass das Risiko des Auftretens einer Schwangerschaft nicht besteht.

Der verschreibende Arzt muss sicherstellen, dass:

- die Patientin die Voraussetzungen des o.g. Schwangerschaftsverhütungsprogramms erfüllt, einschließlich einer Bestätigung, dass sie über einen adäquaten Grad an Verständnis verfügt.
- die Patientin bestätigt, dass sie die o.g. Voraussetzungen erfüllt.
- die Patientin seit mindestens 1 Monat vor Beginn der Behandlung eine oder vorzugsweise zwei Methoden der effektiven Empfängnisverhütung, inklusive einer Barrieremethode, durchführt und die zuverlässige Empfängnisverhütung während der gesamten Zeit der Behandlung und für einen Monat nach Ende der Behandlung weiterführen wird.
- Schwangerschaftstests mit negativem Resultat vor, während und 5 Wochen nach dem Ende der Behandlung durchgeführt wurden. Die Daten und Resultate der Schwangerschaftstests müssen dokumentiert werden.

Empfängnisverhütung

Weibliche Patienten müssen umfassende Informationen zur Schwangerschaftsverhütung erhalten und zur Beratung über Empfängnisverhütung überwiesen werden, falls sie noch keine wirksame Empfängnisverhütung durchführen.

Als minimale Voraussetzung müssen Frauen mit dem potentiellen Risiko einer Schwangerschaft mindestens eine wirksame Methode zur Empfängnisverhütung durchführen. Vorzugsweise sollte die Patientin zwei sich ergänzende Formen der Empfängnisverhütung, inklusive einer Barrieremethode, anwenden. Die Empfängnisverhütung sollte, auch bei Patientinnen mit Amenorrhoe, für mindestens 1 Monat nach dem Ende der Isotretinoin-Behandlung fortgesetzt werden.

Schwangerschaftstests

Entsprechend der lokalen Vorgehensweise wird geraten, medizinisch überwachte Schwangerschaftstests mit einer minimalen Sensitivität von 25 ml.E./ml während der ersten 3 Tage des Menstruationszyklus wie folgt durchzuführen:

Vor Behandlungsbeginn

Um die Möglichkeit einer Schwangerschaft vor Beginn der Kontrazeption auszuschließen, wird empfohlen, dass ein erster medizinisch überwachter Schwangerschaftstest durchgeführt wird und das Datum und das Ergebnis dokumentiert werden. Der Zeitpunkt, wann dieser Schwangerschaftstest durchgeführt wird, sollte sich bei Patientinnen ohne regelmäßigen Zyklus an den sexuellen Aktivitäten der Patientin orientieren und ca. 3 Wochen nach dem letzten ungeschützten Geschlechtsverkehr der Patientin durchgeführt werden. Der verschreibende Arzt muss die Patientin über Schwangerschaftsverhütung aufklären.
Ein medizinisch überwachter Schwangerschaftstest muss bei der Untersuchung, bei der das Arzneimittel verschrieben wird oder während der 3 Tage vor dem Besuch bei dem verschreibenden Arzt, durchgeführt werden und sollte so lange hinausgeschoben werden, bis die Patientin mindestens 1 Monat lang eine zuverlässige Empfängnisverhütung angewandt hat. Dieser Test soll sicherstellen, dass die Patientin nicht schwanger ist, wenn sie mit der Behandlung mit Isotretinoin beginnt.

Kontrolluntersuchungen

Kontrolluntersuchungen müssen in Intervallen von 28 Tagen festgesetzt werden. Auf der Basis lokaler Gepflogenheiten, welche die sexuelle Aktivität der Patientin und die Menstruationsanamnese (abnormale Menstruationen, Ausfall von Perioden, Amenorrhoe) in der näheren Vergangenheit berücksichtigt, muss festgestellt werden, ob regelmäßige monatliche Schwangerschaftstests unter ärztlicher Aufsicht durchgeführt werden. Wo es notwendig erscheint, muss bei dem Untersuchungstermin zur Verschreibung oder in den 3 Tagen vor dem Besuch bei dem verschreibenden Arzt ein Schwangerschaftstest durchgeführt werden.

Am Ende der Behandlung

Fünf Wochen nach dem Ende der Behandlung müssen Frauen einen letzten Schwangerschaftstest durchführen um eine Schwangerschaft auszuschließen.

Verschreibungs- und Abgabeeinschränkungen

Isotretinoin-Rezepte für Frauen im gebärfähigen Alter müssen auf einen Behandlungszeitraum von 30 Tagen limitiert sein und eine Fortsetzung der Therapie erfordert eine erneute Verschreibung. Idealerweise sollten der Schwangerschaftstest, die Ausstellung des Rezeptes und die Abgabe von Isotretinoin am selben Tag erfolgen. Die Abgabe von Isotretinoin muss innerhalb von maximal 7 Tagen nach der Ausstellung des Rezeptes erfolgen.

Männliche Patienten

Es gibt keine Hinweise darauf, dass die Einnahme von Isotretinoin die Fruchtbarkeit oder die Nachkommen männlicher Patienten beeinträchtigt. Dennoch müssen männliche Patienten darauf hingewiesen werden, dass sie ihr Arzneimittel nicht mit anderen Personen, vor allem nicht mit Frauen, teilen dürfen.

Zusätzliche Vorsichtsmaßnahmen

Die Patienten müssen dazu angehalten werden, das Arzneimittel niemals an andere Personen weiterzugeben und nicht benötigte Kapseln am Ende der Behandlung an ihren Apotheker zurückzugeben.
Aufgrund des potentiellen Risikos für den Fötus einer schwangeren Frau, welche eine Transfusion erhält, dürfen Patienten während der Behandlung mit Isotretinoin und für 1 Monate nach Beendigung der Behandlung kein Blut spenden.

Aufklärungsmaterial

Um den verschreibenden Arzt, dem Apotheker und den Patienten zu helfen, eine fetale Isotretinoin-Exposition zu vermeiden, wird der Zulassungsinhaber Aufklärungsmaterial zur Verfügung stellen, um die Warnungen vor der Teratogenität von Isotretinoin zu verstärken, vor Behandlungsbeginn Ratschläge zur Kontrazeption zu erteilen und Aufklärung über die Notwendigkeit von Schwangerschaftstests zu liefern.
Alle Patienten, männliche und weibliche, müssen vom Arzt in vollem Umfang über das teratogene Risiko und über die strengen Schwangerschaftsverhütungsmaßnahmen, wie sie im Schwangerschaftsverhütungsprogramm beschrieben sind, aufgeklärt werden.

Psychiatrische Erkrankungen

Bei Patienten, welche mit Isotretinoin behandelt wurden, wurde über Depressionen, verstärkte Depressionen, Angst, aggressive Tendenzen, Stimmungsschwankungen, psychotische Symptome und, selten, Suizidgedanken, Suizidversuche und Suizide (siehe Abschnitt 4.8 „Nebenwirkungen“) berichtet. Besondere Aufmerksamkeit ist bei Patienten mit einer Depression in der Anamnese nötig und alle Patienten müssen auf Anzeichen einer Depression überwacht und wenn nötig einer angemessenen Behandlung zugeführt werden. Möglicherweise reicht ein Abbruch der Isotretinoin-Therapie nicht aus, um die Symptome zu lindern und daher kann eine weitere psychiatrische oder psychologische Untersuchung notwendig sein.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Bei Therapiebeginn zeigt sich gelegentlich eine akute Verschlechterung der Akne, diese geht jedoch im Therapieverlauf gewöhnlich innerhalb von 7 – 10 Tagen zurück und erfordert normalerweise keine Dosierungsanpassung.
Nach der Markteinführung wurden in Zusammenhang mit der Anwendung von Isotretinoin Fälle von schweren Hautreaktionen wie Erythema exsudativum multiforme (EEM), Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) und Toxisch epidermale Nekrolyse (TEN) berichtet. Da die Abgrenzung dieser Krankheitsbilder von anderen Hautreaktionen unter Isotretinoin (siehe Abschnitt 4.8 „Nebenwirkungen”) schwierig sein kann, sollten die Patienten bezüglich möglicher Anzeichen und Symptome beraten und engmaschig auf schwere Hautreaktionen untersucht werden. Wenn der Verdacht auf eine schwere Hautreaktion besteht, soll Isotretinoin abge-

setzt werden.
Eine intensive Sonnlicht- oder UV-Strahlenexposition muss vermieden werden. Wenn nötig muss ein Sonnenschutzmittel im hohem Lichtschutzfaktor, mindestens Lichtschutzfaktor 15, eingesetzt werden.
Aufgrund des Risikos der Bildung von hypertrophem Narbengewebe in atypischen Zonen und, seltener, von postinflammatorischer Hyper- oder Hypopigmentierung der behandelten Zonen, muss eine aggressive chemische Dermabrasion und kutane Laserbehandlung bei Patienten während der Therapie mit Isotretinoin und für mindestens 5 – 6 Monate nach dem Ende der Behandlung vermieden werden. Aufgrund des Risikos des Abrisses der Epidermis muss eine Wachsepilation bei Patienten, welche mit Isotretinoin behandelt werden, während eines Zeitraumes von mindestens 6 Monaten nach der Behandlung vermieden werden.
Die gleichzeitige Gabe von Isotretinoin mit topischen Keratolytika oder Schälpräparaten zur Aknebehandlung ist zu vermeiden, da es vermehrt zu lokalen Reizungen kommen kann (siehe Abschnitt 4.5 „Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen“).
Die Patienten sind darauf hinzuweisen, dass sie von Behandlungsbeginn an eine feuchtig-keitsspendende Hautsalbe oder –creme und einen Lippenbalsam benutzen sollen, da Isotretinoin voraussichtlich zu Trockenheit der Haut und der Lippen führt.

Augenerkrankungen

Trockene Augen, Trübung der Hornhaut, vermindertes Nachtsehen und Keratitis bilden sich normalerweise nach Beendigung der Therapie zurück. Bei trockenen Augen kann die Anwendung eine Augensalbe zur Befeuchtung oder einer Tränenersatztherapie helfen. Eine Unverträglichkeit von Kontaktlinsen, welche für den Patienten das Tragen einer Brille während der Therapie erforderlich macht, kann auftreten.
Auch über eine Verminderung des Nachtsehens wurde berichtet (siehe Abschnitt 4.7 „Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen“) und sie trat bei einigen Patienten plötzlich auf. Patienten mit Augenproblemen sollten zur Untersuchung an einen Ophthalmologen überwiesen wurden. Ein Abbruch der Isotretinoin-Therapie kann notwendig sein.

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen

Myalgie, Arthralgie und erhöhte Serum-Creatinphosphokinase-Werte wurden bei Patienten, die Isotretinoin erhielten, berichtet, vor allem bei solchen, die anstrengende physische Aktivitäten ausübten (siehe Abschnitt 4.8 „Nebenwirkungen“).
Knochenveränderungen, wie vorzeitiger Schluss der Knochenwachstumsfugen, Hyperostosen und Kalzifizierung von Sehnen und Bändern traten nach mehrjähriger Anwendung in sehr hohen Dosen bei der Behandlung von Keratinisationsstörungen auf. Die Höhe der Dosierung, die Therapiedauer und die totale kumulative Dosis lagen bei diesen Patienten im Allgemeinen weit über denen, welche für die Aknetherapie empfohlen werden.

Benigne Erhöhung des Schädelinnendrucks

Über Fälle einer benignen Erhöhung des Schädelinnendrucks wurde berichtet, einige bei gleichzeitiger Anwendung von Tetrazyklinen (siehe Abschnitte 4.3 „Gegenanzeigen“ und 4.5 „Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen“). Zeichen und Symptome einer benignen Erhöhung des Schädelinnendrucks sind unter anderem Kopfschmerzen, Übelkeit und Erbrechen, Visusstörungen und Papillenödem. Patienten bei denen es zu einer benignen Erhöhung des Schädelinnendrucks kommt, müssen die Behandlung mit Isotretinoin unverzüglich abbrechen.

Leber- und Gallenerkrankungen

Die Leberenzyme müssen vor der Behandlung, 1 Monat nach Beginn der Behandlung und danach in Intervallen von 3 Monaten kontrolliert werden, es sei denn, dass eine häufigere Überwachung klinisch indiziert ist. Vorübergehende und reversible Erhöhung der Lebertransaminasen wurden gemeldet. In vielen Fällen lagen diese Veränderungen im normalen Bereich und die Werte gingen während der Behandlung auf das Ausgangsniveau zurück. Dennoch muss in Fällen, in denen eine klinisch relevante Erhöhung der Transaminasewerte anhält, eine Reduktion der Dosis oder ein Abbruch der Therapie in Erwägung gezogen werden.

Niereninsuffizienz

Niereninsuffizienz und Nierenversagen beeinträchtigen die Pharmakokinetik von Isotretinoin nicht. Daher kann Isotretinoin an Patienten mit Niereninsuffizienz gegeben werden. Es ist jedoch ratsam, dass die Patienten mit einer geringen Dosis beginnen und diese schrittweise bis zur maximalen tolerierten Dosis erhöht wird (sieh Abschnitt 4.2 „Dosierung und Art der Anwendung“).

Fettstoffwechsel

Die Serumlipide (Nüchternwerte) müssen vor der Behandlung, 1 Monate nach Beginn der Behandlung und danach in Intervallen von 3 Monaten kontrolliert werden, es sei denn, dass eine häufigere Überwachung klinisch indiziert ist. Üblicherweise normalisieren sich erhöhte Serumlipidwerte nach einer Reduktion der Dosis oder Beendigung der Therapie wieder und können auch auf diätetische Maßnahmen ansprechen.
Isotretinoin ist mit einer Erhöhung der Plasmatriglyceridwerte in Zusammenhang gebracht worden. Wenn eine Hypertriglyceridämie nicht auf einem akzeptablen Niveau kontrollierbar ist, oder wenn Symptome einer Pankreatitis auftreten (siehe Abschnitt 4.8 „Nebenwirkungen“), muss die Isotretinoin-Behandlung abgebrochen werden. Werte, die 800 mg/dl oder 9 mmol/l überschreiten, sind manchmal mit einer akuten Pankreatitis, die tödlich verlaufen kann, verbunden.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Isotretinoin wurde mit entzündlichen Darmerkrankungen (inklusive regionale Ileitis) bei Patienten ohne Darmprobleme in der Anamnese in Zusammenhang gebracht. Beim Auftreten schwerer (blutiger) Diarrhoe sollten die Patienten Isotretinoin unverzüglich absetzen.

Allergische Reaktionen

Selten wurden anaphylaktische Reaktionen gemeldet, in einigen Fällen nach vorheriger topischer Retinoidexposition. Allergische Hautreaktionen werden selten gemeldet. Schwere Fälle von allergischer Vaskulitis, oft mit Purpura (Hämatome und rote Flecken) an den Extremitäten und mit extrakutaner Beteiligung, wurden gemeldet. Schwere allergische Reaktionen machten einen sofortigen Abbruch der Therapie und eine sorgfältige Überwachung notwendig.

Hochrisikopatienten

Bei Patienten mit Diabetes, Übergewicht, Alkoholismus oder einer Fettstoffwechselstörung, die sich einer Isotretinoin-Behandlung unterziehen, können häufigere Untersuchungen der Serumlipid- und/oder Blutzuckerwerte nötig sein. Über erhöhte Nüchternblutzuckerwerte wurde berichtet und neue Fälle von Diabetes wurden während der Isotretinoin-Behandlung diagnostiziert.

Informationen über sonstige Bestandteile

Isotretinoin „ratiopharm“ 10/20 mg-Kapseln enthalten Sorbitol. Patienten mit der seltenen hereditären Fructose-Intoleranz sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

Dieses Arzneimittel enthält Ponceau 4R (E 124), welches allergische Reaktionen hervorrufen kann.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Aufgrund des Risikos einer Hypervitaminose A dürfen die Patienten nicht gleichzeitig Vitamin A einnehmen.

Fälle einer benignen Erhöhung des Schädelinnendrucks (Pseudotumor cerebri) wurden bei gleichzeitiger Gabe von Isotretinoin und Tetrazyklinen berichtet. Daher muss eine gleichzeitige Anwendung vermieden werden (siehe Abschnitt 4.3 „Gegenanzeigen“ und Abschnitt 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“).

Die gleichzeitige Gabe von Isotretinoin mit topischen Keratolytika oder Schälpräparaten zur Aknebehandlung ist zu vermeiden, da es vermehrt zu lokalen Reizungen kommen kann (siehe Abschnitt 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung”).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Eine Schwangerschaft ist eine absolute Kontraindikation für eine Behandlung mit Isotretinoin (siehe Abschnitt 4.3 „Gegenanzeigen“). Wenn trotz der Vorsichtsmaßnahmen während der Isotretinoin-Behandlung oder im Monat darauf eine Schwangerschaft eintritt, besteht ein großes Risiko äußerst ernsthafter und schwerwiegender Missbildungen für den Fötus.

Zu den fetalen Missbildungen, die mit einer Isotretinoin-Exposition in Zusammenhang stehen, gehören Fehlbildungen des Zentralnervensystems (Hydrocephalus, Missbildungen/Fehlbildungen des Kleinhirns, Microcephalus), Dysmorphie des Gesichts, Gaumenspalte, Fehlbildungen des äußeren Gehörganges (Fehlen der Ohrmuschel, schmaler oder fehlender externer Gehörgang), Fehlbildungen der Augen (Microphthalmie), kardiovaskuläre Fehlbildungen (konotrunkale Missbildungen wie Fallot Tetralogie, Transposition der großen Gefäße, Septumsdefekte), Fehlbildungen der Thymusdrüse und der Nebenschilddrüsen. Außerdem ist die Inzidenz von Spontanaborten erhöht.

Wenn es bei einer Frau, die mit Isotretinoin behandelt wird, zu einer Schwangerschaft kommt, muss die Behandlung abgebrochen werden und die Patientin muss zur Abklärung und Beratung an einen Teratologen oder an einen Arzt mit Erfahrung in Teratologie, überwiesen werden.

Stillzeit

Isotretinoin ist stark lipophil, daher ist der Übergang von Isotretinoin in die Muttermilch sehr wahrscheinlich. Aufgrund der Möglichkeit des Auftretens von Nebenwirkungen beim Kind, das über die Muttermilch dem Wirkstoff ausgesetzt ist, ist die Anwendung von Isotretinoin bei stillenden Müttern kontraindiziert.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Eine Reihe von Fällen von Verminderung des Nachtsehens sind unter Isotretinoin-Behandlung aufgetreten und persistierten in seltenen Fällen auch nach der Therapie (siehe Abschnitte 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“ und 4.8 „Nebenwirkungen“). Da dies in einigen Fällen plötzlich auftrat, müssen die Patienten auf dieses mögliche Problem hingewiesen und gewarnt werden, dass sie beim Lenken eines Fahrzeuges und Bedienen von Maschinen vorsichtig sein müssen.

In sehr seltenen Fällen wurde über Schläfrigkeit, Schwindel und Sehstörungen berichtet. Die Patienten sind anzuhalten, sich beim Auftreten dieser Wirkungen nicht hinter das Steuer eines Fahrzeugs zu setzen, keine Maschinen zu bedienen und auch keine Aktivitäten zu unternehmen, bei denen das Auftreten dieser Symptome zu einer Gefährdung der eigenen Person oder anderer Personen führen könnte.

4.8 Nebenwirkungen

Einige der Nebenwirkungen, die mit der Behandlung mit Isotretinoin verbunden sind, sind dosisabhängig. Die Nebenwirkungen sind normalerweise nach eine Dosierungsänderung oder einem Abbruch der Behandlung reversibel, aber einige können nach dem Ende der Behandlung persistieren.

Folgende Symptome sind die am häufigsten unter Isotretinoin berichteten unerwünschten Wirkungen: Tro-

ckenheit der Haut, Trockenheit der Schleimhäute, z.B. der Lippen (Lippenentzündung), der Nasenschleimhaut (Nasenbluten) und der Augen (Konjunktivitis).

Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Sehr selten (<1/10.000): Infektionen (mukokutan) mit grampositiven Bakterien.

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Sehr häufig (≥1/10): Anämie, erhöhte Sedimentationsrate der roten Blutkörperchen, Thrombozytopenie, Thrombozytose

Häufig (≥1/100, <1/10): Neutropenie

Sehr selten (<1/10.000): Lymphadenopathie

Erkrankungen des Immunsystems

Selten (≥1/10.000, <1/1.000): Allergische Hautreaktionen, anaphylaktische Reaktion, Hypersensitivität

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Sehr selten (<1/10.000): Diabetes mellitus, Hyperurikämie

Psychiatrische Erkrankungen

Selten (≥1/10.000, <1/1.000): Depression, Verschlechterung einer Depression, aggressive Tendenzen, Angst, Stimmungsschwankungen

Sehr selten(<1/10.000): Verhaltensauffälligkeiten, psychotische Störungen, Suizidgedanken, Suizidversuch, Suizid

Erkrankungen des Nervensystems

Häufig (≥1/100, <1/10): Kopfschmerzen

Sehr selten (<1/10.000): Benigne Erhöhung des Schädelinnendrucks, Konvulsion, Schläfrigkeit, Schwindel

Augenerkrankungen

Sehr häufig (≥1/10): Blepharitis, Konjunktivitis, trockenes Auge, Augenirritation

Sehr selten (<1/10.000): Verschwommenes Sehen, Katarakt, Farbenblindheit (vermindertes Farbsehen), Kontaktlinsenintoleranz, Hornhauttrübung, vermindertes Nachtsehen, Keratitis, Papillenödem (als Zeichen einer benignen Erhöhung des Schädelinnendrucks), Photophobie, Sehstörungen

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

Sehr selten (<1/10.000): Verschlechterung des Hörens

Gefäßerkrankungen

Sehr selten (<1/10.000): Vaskulitis (z.B. Wegener´sche Granulomatose, allergische Vaskulitis)

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums

Häufig (≥1/100, <1/10): Epistaxis, Nasentrockenheit, Nasopharyngitis

Sehr selten (<1/10.000): Bronchospasmus (vor allem bei Patienten mit Asthma), Heiserkeit

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Sehr selten (<1/10.000): Kolitis, Ileitis, trockener Rachen, gastrointestinale Blutungen, blutiger Durchfall und entzündliche Darmerkrankung, Übelkeit, Pankreatitis, (siehe Abschnitt 4.4. „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“)

Leber- und Gallenerkrankungen

Sehr häufig (≥1/10): Erhöhte Transaminasen (siehe Abschnitt 4.4. „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“)

Sehr selten (<1/10.000): Hepatitis

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Sehr häufig (≥1/10): Cheilitis, Dermatitis, trockene Haut, lokalisierte Exfoliation, Pruritus, erythematöser Hautausschlag, Hautverletzlichkeit (Risiko von Schürfwunden)

Selten (≥1/10 000, < 1/1.000): Alopezie

Sehr selten (<1/10.000): Akne fulminans, Verschlimmerung der Akne (Aufflammen der Akne), Erythem (im Gesicht), Exanthem, Veränderungen der Haare, Hirsutismus, Nageldystrophie, Paronychie, Photosensibilitätsreaktion, pyogenes Granulom, Hyperpigmentierung der Haut, vermehrtes Schwitzen

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar): Erythema exsudativum multiforme, Stevens-Johnson-Syndrom, Toxisch epidermale Nekrolyse

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen

Sehr häufig (≥1/10): Arthralgie, Myalgie, Rückenschmerzen (vor allem bei Kindern und jugendlichen Patienten)

Sehr selten (<1/10.000): Arthritis, Verkalkung (Kalzifikation von Bändern und Sehnen), vorzeitiger Schluss der Knochenwachstumsfugen, Exostosen (Hyperostose), verminderte Knochendichte, Tendinitis, Rhabdomyolyse

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Sehr selten (<1/10.000): Glomerulonephritis

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Sehr selten (<1/10.000): Granulationsgewebe (vermehrte Bildung), Unwohlsein

Untersuchungen

Sehr häufig (≥1/10): Erhöhung der Triglyzeride im Blut, Verminderung der Lipoproteine hoher Dichte (HDL)

Häufig (≥1/100, <1/10): Erhöhung des Cholesterins im Blut, Erhöhung der Blutglukose, Hämaturie, Proteinurie
Sehr selten (<1/10.000): Erhöhung der Creatinphosphokinase im Blut
Die Inzidenz unerwünschter Ereignisse wurde aus den gesamten klinischen Daten von 824 Patienten und aus den nach der Markteinführung eingegangenen Daten errechnet.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen:
Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 Wien
Österreich
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: http://www.basg.gv.at/

4.9 Überdosierung

Isotretinoin ist ein Vitamin-A-Derivat. Auch wenn die akute Toxizität von Isotretinoin gering ist, könnten im Falle einer versehentlichen Überdosierung Zeichen einer Hypervitaminose A auftreten. Symptome einer akuten Vitamin-A-Toxizität beinhalten schwere Kopfschmerzen, Übelkeit oder Erbrechen, Schläfrigkeit, Reizbarkeit und Juckreiz. Zeichen und Symptome einer versehentlichen oder absichtlichen Überdosierung von Isotretinoin wären vermutlich ähnlich. Es ist anzunehmen, dass diese Symptome reversibel sind und ohne Notwendigkeit einer Behandlung wieder abklingen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Aknemittel zur systemischen Anwendung
ATC-Code: D10B A01

Wirkmechanismus

Isotretinoin ist ein Stereoisomer der all-trans-Retinsäure (Tretinoin). Der genaue Wirkmechanismus von Isotretinoin ist noch nicht bis ins Detail geklärt, aber es wurde bestätigt, dass die beobachtete Verbesserung des klinischen Bildes der schweren Akne mit der Unterdrückung der Aktivität der Talgdrüsen und der histologisch nachgewiesenen Verkleinerung der Talgdrüsen in Verbindung steht. Außerdem wurde eine entzündungshemmende Wirkung von Isotretinoin auf die Haut festgestellt.

Wirksamkeit

Eine Hyperkeratinisation der epithelialen Deckschicht der Haarfollikel führt zum Abschuppen von Keratinozyten in den Ductus und zu dessen Blockierung durch Keratin und überschüssigen Talg. Darauf folgt die Bildung eines Komedos und eventuell kommt es zu entzündlichen Läsionen. Isotretinoin verhindert die Proliferation der Sebozyten und scheint bei Akne eine Normalisierung des Ablaufs der Ausdifferenzierung zu bewirken. Talg ist das Hauptsubstrat für das Wachstum des Propionibacterium acnes, sodass eine Verringerung der Talgproduktion die bakterielle Besiedelung des Ductus hemmt.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Isotretinoin wird unterschiedlich und dosislinear über die therapeutische Breite aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert. Die absolute Bioverfügbarkeit von Isotretinoin wurde nicht bestimmt, da die Substanz nicht als intravenös applizierbare Zubereitung für den Einsatz beim Menschen verfügbar ist, aber die Extrapolation aus Studien am Hund deuten auf eine relativ geringe und variable systemische Bioverfügbarkeit hin. Wenn Isotretinoin mit Nahrung aufgenommen wird, ist die Bioverfügbarkeit im Vergleich zur Nüchterneinnahme verdoppelt.

Verteilung

Isotretinoin ist in hohem Ausmaß an Plasmaproteine, hauptsächlich Albumin (99,9%), gebunden. Das Verteilungsvolumen von Isotretinoin beim Menschen wurde nicht bestimmt, da Isotretinoin nicht als intravenös applizierbare Zubereitung für die Anwendung beim Menschen verfügbar ist. Für den Menschen ist wenig Information über die Verteilung von Isotretinoin in den einzelnen Geweben verfügbar. Die Konzentrationen in der Epidermis sind nur halb so hoch wie die im Serum. Die Plasmakonzentrationen von Isotretinoin liegen ca. 1,7-mal höher als die im Vollblut, da Isotretinoin nur schlecht in rote Blutzellen eindringt.

Biotransformation

Nach oraler Anwendung von Isotretinoin wurden drei Hauptmetaboliten im Plasma identifiziert: 4-oxo-Isotretinoin, Tretinoin (all-trans-Retinsäure) und 4-oxo Tretinoin. Diese Metaboliten haben in verschiedenen In-vitro-Untersuchungen eine biologische Wirkung gezeigt. Für 4-oxo-Isotretinoin wurde in einer klinischen Studie gezeigt, dass es einen signifikanten Beitrag zur Aktivität von Isotretinoin (Reduktion der Talgproduktion trotz fehlender Wirkung auf die Plasmakonzentration von Isotretinoin und Tretinoin) leistet. Zu den anderen weniger wichtigen Metaboliten gehören auch Glucuronid-Konjugate. Der Hauptmetabolit ist 4-oxo-

Isotretinoin, dessen Plasmakonzentration im Fließgleichgewicht das 2,5fache des Plasmaspiegels der Muttersubstanz ausmacht.
Da Isotretinoin und Tretinoin (all-trans-Retinsäure) umkehrbar metabolisiert (ineinander umgewandelt) werden, ist der Stoffwechsel von Tretinoin mit dem von Isotretinoin verbunden. Es wurde geschätzt, dass 20 bis 30% einer Isotretinoin-Dosis durch Isomerisierung verstoffwechselt werden.
Die enterohepatische Zirkulation könnte eine wichtige Rolle in der Pharmakokinetik von Isotretinoin beim Menschen spielen. Metabolische In-vitro-Studien haben gezeigt, dass verschiedene CYP-Enzyme am Metabolismus von Isotretinoin zu 4-oxo-Isotretinoin und Tretinoin beteiligt sind. Keine der Iso-Formen scheint dabei eine dominierende Rolle zu spielen. Isotretinoin und seine Metaboliten beeinträchtigen die Wirkung von CYP nicht signifikant.

Elimination

Nach oraler Anwendung von radioaktiv markiertem Isotretinoin wurden etwa gleiche Anteile der Dosis im Urin und in den Fäzes wiedergefunden. Nach oraler Anwendung von Isotretinoin liegt die terminale Eliminationshalbwertszeit des unveränderten Wirkstoffes bei Patienten mit Akne bei durchschnittlich 19 Stunden. Die terminale Eliminationshalbwertszeit von 4-oxo-Isotretinoin ist länger, mit einem Durchschnitt von 29 Stunden.
Isotretinoin ist ein physiologisches Retinoid und die endogenen Retinoidkonzentrationen werden innerhalb von ca. zwei Wochen nach dem Ende der Isotretinoin-Therapie wieder erreicht.

Pharmakokinetik bei speziellen Patientengruppen

Da Isotretinoin bei Patienten mit Leberinsuffizienz kontraindiziert ist, liegen nur begrenzte Informationen zur Kinetik von Isotretinoin bei dieser Patientengruppe vor. Nierenversagen führt zu keiner nennenswerten Reduktion der Plasmaclearance von Isotretinoin oder 4-oxo-Isotretinoin.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Akute Toxizität

Die akute Toxizität von Isotretinoin nach oraler Applikation wurde an verschiedenen Tierspezies ermittelt. Die LD_{50} beträgt bei Kaninchen ca. 2000 mg/kg, bei Mäusen ca. 3000 mg/kg und bei Ratten über 4000 mg/kg.

Chronische Toxizität

Eine Langzeitstudie an Ratten über 2 Jahre (Dosis 2,8 und 32 mg/kg/Tag) erbrachte Hinweise auf teilweisen Haarverlust und hohe Plasmatriglyceridwerte in den höheren Dosisgruppen. Das Nebenwirkungsspektrum von Isotretinoin bei Nagetieren ähnelt stark dem von Vitamin A, schließt aber die massiven Gewebe- und Organverkalkungen, welche mit Vitamin A bei Ratten beobachtet wurden, nicht ein. Die Veränderungen von Leberzellen, die mit Vitamin A beobachtet wurden, traten mit Isotretinoin nicht auf.
Alle beobachteten Nebenwirkungen eines Hypervitamin-A-Syndroms waren nach Absetzen von Isotretinoin spontan reversibel. Selbst Versuchstiere in einem schlechten Allgemeinzustand erholten sich innerhalb von 1 – 2 Wochen weitgehend.

Teratogenität

Wie andere Vitamin-A-Derivate hat sich Isotretinoin in Tierversuchen als teratogen und embryotoxisch erwiesen.
Aufgrund des teratogenen Potentials von Isotretinoin ergeben sich therapeutische Konsequenzen für die Anwendung bei Frauen im gebärfähigen Alter (siehe Abschnitt 4.3 „Gegenanzeigen“, Abschnitt 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“ und Abschnitt 4.6 „Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit“).

Fertilität

In therapeutischen Dosen beeinträchtigt Isotretinoin die Zahl, die Mobilität und die Morphologie von Spermien nicht und gefährdet das Entstehen und die Entwicklung des Embryos von Seiten des Mannes, der Isotretinoin einnimmt, nicht.

Mutagenität

Isotretinoin hat sich in In-vitro- oder In-vivo-Tierversuchen weder mutagen noch kanzerogen erwiesen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Kapselinhalt:

Raffiniertes Sojabohnenöl, DL-alpha-Tocopherol, Dinatriumedetat, Butylhydroxyanisol, hydriertes Pflanzenöl, partiell hydriertes Sojabohnenöl, gelbes Bienenwachs.

Kapselhülle:

Isotretinoin „ratiopharm“ 10 mg-Kapseln

Gelatine, Glycerol 98 – 101%, Sorbitol-Lösung 70%, gereinigtes Wasser, Ponceau 4R (E 124), schwarzes Eisenoxid (E 172), Titandioxid (E 171).

Isotretinoin „ratiopharm“ 20 mg-Kapseln

Gelatine, Glycerol 98 – 101%, Sorbitol-Lösung 70%, gereinigtes Wasser, Ponceau 4R (E 124), Indigocarmin (E 132), Titandioxid (E 171).

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit
3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung
Nicht über 30°C lagern.
In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit und Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses
PVC/PVDC/Aluminium-Blister.
Packungen mit 20, 30, 50, 60 und 100 Kapseln.
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung
Patienten sollten angewiesen werden, dieses Arzneimittel nicht an andere Personen weiterzugeben und ungebrauchte Kapseln am Ende der Behandlung in die Apotheke zurückzubringen.

7. Inhaber der Zulassung
ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH

Albert Schweitzer-Gasse 3

A-1140 Wien

8. Zulassungsnummer
1–24649

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung
5. September 2002 / 1. Juni 2007

10. Stand der Information
Juni 2016

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht
Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.