Ciscutan 30 mg-Kapseln

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Jede Weichkapsel enthält 30 mg Isotretinoin.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Raffiniertes Sojaöl 149,04 mg
Partiell hydriertes Sojaöl 34,24 mg
Hydriertes Sojaöl 15,75 mg
Sorbitol-Lösung 70% (nicht kristallisierend) (E420) 21,50 mg
Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Weichkapsel
Rosafarbene, ovale Weichgelatinekapseln, die eine gelb-orange, trübe und visköse Flüssigkeit enthalten.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Schwere Formen von Akne (wie noduläre Akne oder Acne conglobata oder Akne mit Gefahr einer dauerhaften Narbenbildung), die gegenüber angemessenen Standardbehandlungszyklen mit systemischen Antibiotika und lokaler Behandlung therapieresistent sind.
Ciscutan wird angewendet bei Erwachsenen und bei Jugendlichen ab 12 Jahren.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Isotretinoin darf nur von einem in der Anwendung von systemischen Retinoiden zur Behandlung von schwerer Akne erfahrenen Arzt mit vollständiger Kenntnis der Risiken einer Isotretinointherapie und der Kontrollerfordernisse oder unter Überwachung durch einen solchen Arzt verschrieben werden.

Dosierung

Erwachsene einschließlich Jugendlicher (ab 12 Jahren) und älterer Menschen (ab 65 Jahren):

Die Isotretinoinbehandlung sollte mit einer Dosis von 0,5 mg/kg täglich begonnen werden. Das therapeutische Ansprechen auf Isotretinoin und einige der Nebenwirkungen sind dosisabhängig und unterscheiden sich von Patient zu Patient. Daher ist während der Behandlung eine individuelle Dosisanpassung erforderlich. Für die meisten Patienten liegt die Dosis in einem Bereich von 0,5-1,0 mg/kg pro Tag.
Langzeitremission und Rezidivraten hängen enger mit der gegebenen Gesamtdosis als mit der Dauer der Behandlung oder der Tagesdosis zusammen. Es wurde gezeigt, dass oberhalb einer kumulativen Behandlungsdosis von 120-150 mg/kg kein nennenswerter zusätzlicher Nutzen zu erwarten ist. Die Dauer der Behandlung hängt von der individuellen Tagesdosis ab. Normalerweise reicht eine Behandlungsdauer von 16 bis 24 Wochen aus, um eine Remission zu erzielen.
Bei der Mehrzahl der Patienten wird eine vollständige Beseitigung der Akne in einer einzigen Behandlungsphase erzielt. Bei einem sicheren Rezidiv kann eine weitere Behandlungsphase mit Isotretinoin mit derselben Tagesdosis und der gleichen kumulativen Behandlungsdosis in Betracht gezogen werden. Da eine weitere Besserung der Akne bis zu 8 Wochen nach Absetzen der Therapie beobachtet werden kann, sollte eine weitere Behandlungsphase nicht vor Ablauf dieses Zeitraums in Betracht gezogen werden.

Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz

Bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz sollte die Behandlung mit einer niedrigeren Dosis begonnen werden (z.B. 10 mg/Tag). Die Dosis sollte dann auf bis zu 1 mg/kg/Tag oder bis zur vom Patienten vertragenen Maximaldosis erhöht werden. (Siehe Abschnitt 4.4) Wenn die Behandlung mit einer niedrigeren Dosis fortgesetzt wird, hat dies eine längere Behandlungsdauer und ein höheres Rezidivrisiko zur Folge.

Kinder (unter 12 Jahren)

Isotretinoin ist nicht zur Behandlung von präpubertärer Akne indiziert. Ciscutan wird aufgrund nicht ausreichender Daten zur Sicherheit für die Anwendung bei Kindern nicht empfohlen.

Patienten mit einer Unverträglichkeit

Bei Patienten mit schwerer Unverträglichkeit der empfohlenen Dosis kann die Behandlung mit einer niedrigeren Dosis fortgesetzt werden. Dies hat eine längere Behandlungsdauer und ein höheres Rezidivrisiko zur Folge. Um bei diesen Patienten die größtmögliche Wirksamkeit zu erzielen, sollte die Behandlung normalerweise mit der höchstmöglichen verträglichen Dosis fortgesetzt werden.

Art der Anwendung

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

4.3 Gegenanzeigen

Isotretinoin ist bei schwangeren und stillenden Frauen kontraindiziert. (Siehe Abschnitt 4.6).
Isotretinoin ist bei Frauen im gebärfähigen Alter kontraindiziert, sofern nicht alle Bedingungen des Schwangerschaftsverhütungsprogramms erfüllt sind (siehe Abschnitt 4.4).
Isotretinoin ist kontraindiziert bei Patienten mit Überempfindlichkeit gegen Isotretinoin, Soja, Erdnüsse oder gegen einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
Isotretinoin ist ebenfalls kontraindiziert bei Patienten

- mit Leberinsuffizienz;

- mit stark erhöhten Blutfettwerten;
- mit Hypervitaminose A;
- unter gleichzeitiger Behandlung mit Tetrazyklinen (siehe Abschnitt 4.5).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Programm zur Schwangerschaftsprävention

Dieses Arzneimittel ist teratogen.

Isotretinoin ist bei Frauen im gebärfähigen Alter kontraindiziert, sofern nicht alle folgenden Bedingungen des Schwangerschaftsverhütungsprogramms erfüllt sind:

- Sie leidet unter schwerer Akne (wie noduläre Akne oder Acne conglobata oder Akne mit Gefahr einer dauerhaften Narbenbildung), die gegenüber einer angemessenen Standardbehandlung mit systemischen Antibiotika und lokaler Behandlung therapieresistent ist (siehe Abschnitt 4.1).
- Sie ist sich des teratogenen Risikos bewusst.
- Sie versteht die Notwendigkeit einer konsequenten Überwachung auf einer monatlichen Basis.
- Sie versteht und akzeptiert die Notwendigkeit einer wirksamen Empfängnisverhütung ohne Unterbrechung, beginnend 1 Monat vor Behandlungsbeginn, für die Gesamtdauer der Behandlung und bis 1 Monat nach Ende der Behandlung. Es sollten mindestens eine, vorzugsweise zwei ergänzende Methoden der Empfängnisverhütung einschließlich einer Barrieremethode verwendet werden.
- Auch im Falle einer Amenorrhöe muss sie die Empfehlungen zur wirksamen Empfängnisverhütung befolgen.
- Sie muss in der Lage sein, wirksame Verhütungsmethoden einzusetzen.
- Sie ist über die potenziellen Folgen einer Schwangerschaft und die Notwendigkeit, sofort einen Arzt aufzusuchen, wenn die Gefahr besteht, dass eine Schwangerschaft eingetreten sein könnte, aufgeklärt und versteht sie.
- Sie versteht die Notwendigkeit von Schwangerschaftstests vor, während und 5 Wochen nach Ende der Behandlung und ist dazu bereit.
- Sie hat erklärt, dass sie die Gefahren und nötigen Vorsichtsmaßnahmen im Zusammenhang mit der Anwendung von Isotretinoin verstanden hat.

Diese Bedingungen gelten auch für Frauen, die derzeit sexuell nicht aktiv sind, es sei denn, der verschreibende Arzt sieht zwingende Gründe dafür, dass die Gefahr des Eintritts einer Schwangerschaft nicht besteht.

Der verschreibende Arzt muss gewährleisten, dass:

- die Patientin die oben aufgeführten Bedingungen zur Empfängnisverhütung einhält, einschließlich einer Bestätigung, dass sie sie ausreichend verstanden hat.
- die Patientin bestätigt, dass sie die oben genannten Bedingungen erfüllt.
- die Patientin seit mindestens 1 Monat vor Beginn der Behandlung mindestens eine, vorzugsweise zwei Methoden einer wirksamen Empfängnisverhütung einschließlich einer Barrieremethode benutzt und diese während der gesamten Behandlungsdauer und bis mindestens einen Monat nach Absetzen der Behandlung weiter verwendet.
- Schwangerschaftstests mit negativem Ergebnis vor, während und 5 Wochen nach Ende der Behandlung durchgeführt wurden. Datum und Ergebnisse der Schwangerschaftstests müssen dokumentiert werden.

Empfängnisverhütung

Patientinnen müssen umfassend über Empfängnisverhütungsmethoden aufgeklärt werden und sollten zur Empfängnisverhütungsberatung überwiesen werden, wenn sie keine wirksame Empfängnisverhütung betreiben.

Als Mindestanforderung müssen Patientinnen, die potenziell schwanger werden können, mindestens eine wirksame Empfängnisverhütungsmethode benutzen. Vorzugsweise sollte die Patientin jedoch zwei ergänzende Methoden der Empfängnisverhütung, eine davon eine Barrieremethode, anwenden. Die Verhütung muss mindestens 1 Monat nach Absetzen der Behandlung mit Isotretinoin fortgesetzt werden, auch bei Patientinnen mit Amenorrhöe.

Schwangerschaftstests

Nach der lokal üblichen Vorgehensweise wird empfohlen, medizinisch überwachte Schwangerschaftstests mit einer Empfindlichkeit von mindestens 25 mI.E./ml in den ersten 3 Tagen des Monatszyklus wie folgt durchzuführen.

Vor Therapiebeginn:

Um die Möglichkeit einer Schwangerschaft vor Beginn der Empfängnisverhütung auszuschließen, wird empfohlen, initial einen medizinisch überwachten Schwangerschaftstest durchzuführen und Datum und Ergebnis zu dokumentieren. Bei der Terminierung dieses Schwangerschaftstests sollte bei Patientinnen ohne regelmäßige Menstruation die sexuelle Aktivität der Patientin berücksichtigt werden und der Test sollte ca. 3 Wochen nach dem letzten ungeschützten Geschlechtsverkehr der Patientin durchgeführt werden. Der verschreibende Arzt muss die Patientin über Empfängnisverhütung aufklären.

Beim Besuch, bei dem Isotretinoin verschrieben wird, oder innerhalb von 3 Tagen vor dem Besuch beim verschreibenden Arzt, sollte ebenfalls ein medizinisch überwachter Schwangerschaftstest durchgeführt wer-

den, der so lange verschoben werden sollte, bis die Patientin mindestens 1 Monat lang eine wirksame Verhütungsmethode verwendet hat. Dieser Test soll gewährleisten, dass die Patientin nicht schwanger ist, wenn sie die Behandlung mit Isotretinoin beginnt.

Kontrollbesuche

Kontrolluntersuchungen sollten alle 28 Tage stattfinden. Die Notwendigkeit wiederholter medizinisch überwachter monatlicher Schwangerschaftstests sollte nach der lokal üblichen Vorgehensweise unter Berücksichtigung der sexuellen Aktivität der Patientin und der Anamnese ihrer letzten Menstruation (abnorme Monatsblutungen, Ausbleiben der Periode oder Amenorrhöe) geprüft werden. Falls erforderlich, sollten weitere Schwangerschaftstests am Tag des Verschreibungsbesuchs oder in den 3 Tagen vor dem Besuch beim verschreibenden Arzt vorgenommen werden.

Behandlungsende

Fünf Wochen nach Absetzen der Behandlung sollten die Frauen einen abschließenden Schwangerschaftstest vornehmen lassen, um eine Schwangerschaft auszuschließen.

Einschränkungen bei der Verschreibung und Abgabe

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 Schwangerschaftstest, Verschreibung und Abgabe von Isotretinoin am selben Tag erfolgen. Die Abgabe von Isotretinoin muss innerhalb von maximal 7 Tagen nach der Verschreibung erfolgen.

Männliche Patienten

Es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Fertilität oder die Nachkommen von männlichen Patienten beeinflusst werden, wenn diese Isotretinoin nehmen.

Jedoch müssen männliche Patienten darauf hingewiesen werden, dass sie ihr Arzneimittel mit niemandem teilen dürfen, insbesondere nicht mit Frauen.

Zusätzliche Vorsichtsmaßnahmen

Die Patienten sind dahingehend zu instruieren, dass sie dieses Arzneimittel niemals an andere Personen weitergeben dürfen und dass nicht verbrauchte Kapseln am Ende der Behandlung an den Apotheker zurückgegeben werden sollten.

Aufgrund des potentiellen Risikos für den Fötus einer schwangeren Frau, welche eine Transfusion erhält, dürfen Patienten während der Behandlung mit Isotretinoin und für 1 Monat nach Beendigung der Behandlung kein Blut spenden.

Aufklärungsmaterial

Um Ärzte, Apotheker und Patienten in der Vermeidung der Exposition von Feten gegenüber Isotretinoin zu unterstützen, stellt der Zulassungsinhaber Aufklärungsmaterial zur Verfügung, um den Warnungen über die Teratogenität von Isotretinoin Nachdruck zu verleihen, Beratung zu Verhütungsmethoden zu geben, bevor die Therapie eingeleitet wird, und Informationen zur Notwendigkeit von Schwangerschaftstests bereitzustellen.

Alle Patienten, Männer wie Frauen, müssen vollständig vom Arzt über das teratogene Risiko und die im Schwangerschaftsverhütungsprogramm vorgegebenen strengen Maßnahmen zur Empfängnisverhütung aufgeklärt werden.

Psychiatrische Störungen

Bei Patienten unter Behandlung mit Isotretinoin wurde über Depressionen, Verschlechterung einer vorbestehenden Depression, Angstzustände, aggressive Verhaltensweisen, Veränderungen der Stimmungslage, psychotische Symptome und, sehr selten, Suizidgedanken, Suizidversuche und Suizide berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Besondere Vorsicht ist bei Patienten mit anamnestisch bekannter Depression geboten, und alle Patienten sollten auf Zeichen von Depression überwacht werden und gegebenenfalls einer geeigneten Behandlung zugeführt werden. Der Abbruch der Isotretinoinbehandlung kann jedoch unzureichend sein, um die Symptome zu lindern, daher kann eine weitere psychiatrische oder psychologische Abklärung erforderlich sein.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Nach der Markteinführung wurden in Zusammenhang mit der Anwendung von Isotretinoin Fälle von schweren Hautreaktionen (z.B. Erythema multiforme (EM), Stevens-Johnson Syndrom (SJS) und Toxische Epidermale Nekrolyse (TEN)) berichtet. Da diese Ereignisse schwer von anderen möglicherweise auftretenden Hautreaktionen (siehe Abschnitt 4.8) zu unterscheiden sein können, sollten Patienten auf diese Symptome hingewiesen und sorgfältig darauf hin überwacht werden. Wenn eine schwere Hautreaktion vermutet wird, sollte die Behandlung mit Isotretinoin abgebrochen werden.

Zu Beginn der Behandlung werden gelegentlich akute Exazerbationen von Akne beobachtet, diese klingen aber gewöhnlich bei fortgesetzter Therapie, normalerweise innerhalb von 7-10 Tagen, ab und erfordern meist keine Dosisanpassung.

Die Exposition gegenüber intensivem Sonnenlicht oder UV-Strahlen sollte vermieden werden. Wenn nötig, sollte ein Sonnenschutzmittel mit einem hohen Schutzfaktor von mindestens SPF 15 verwendet werden.

Aggressive chemische Dermabrasionen und Hautlaserbehandlung sollten bei Patienten unter Behandlung mit Isotretinoin und bis 5-6 Monate nach Therapieende vermieden werden, da ein Risiko von hypertrophen Narben in atypischen Regionen und seltener von postinflammatorischer Hyper- oder Hypopigmentation in

den behandelten Regionen besteht. Eine Wachsenthaarung sollte bei Patienten unter Isotretinoin aufgrund des Risikos, Haut mit abzuziehen, für eine Dauer von mindestens 6 Monaten nach Therapieende unterlassen 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).
Den Patienten sollte angeraten werden, von Beginn der Behandlung an zur Hautpflege eine Feuchtigkeitssalbe oder -creme und einen Lippenbalsam zu verwenden, da Isotretinoin voraussichtlich die Haut und Lippen austrocknet.

Augenleiden

Trockene Augen, Hornhauttrübungen, Nachtblindheit und Keratitis klingen nach Absetzen der Behandlung gewöhnlich ab. Trockenen Augen kann durch Anwendung einer Augensalbe zur Befeuchtung oder durch Anwendung eines Tränenersatzpräparats abgeholfen werden. Es kann zur Unverträglichkeit von Kontaktlinsen kommen, was für den Patienten bedeuten kann, dass er während der Therapie eine Brille tragen muss.
Es wurde außerdem über Nachtblindheit berichtet und sie trat bei einigen Patienten plötzlich auf (siehe Abschnitt 4.7). Patienten, die Sehstörungen erleiden, sollten zu einer augenärztlichen Untersuchung überwiesen werden. Es kann notwendig sein, Isotretinoin abzusetzen.

Funktionsstörungen des Bewegungsapparates, des Bindegewebes und der Knochen

Es wurde über Myalgien, Arthralgien und erhöhte Serumkreatininphosphokinasewerte bei Patienten unter Isotretinoin berichtet, insbesondere bei solchen, die erheblichen körperlichen Anstrengungen ausgesetzt sind (siehe Abschnitt 4.8). In einigen Fällen kann dies zur Entwicklung einer Rhabdomyolyse führen, einem möglicherweise lebensbedrohlichen Zustand.
Knochenveränderungen, einschließlich vorzeitigem Epiphysenschluss, Hyperostose und Verkalkung von Sehnen und Bändern wurden nach mehrjähriger Anwendung in sehr hohen Dosen zur Behandlung von Keratinisationsstörungen beobachtet. Die Dosierungsniveaus, Behandlungsdauer und kumulative Gesamtdosis lagen bei diesen Patienten generell weit über den Empfehlungen zur Behandlung von Akne.

Benigne intrakranielle Hypertension

Es wurde über Fälle von benigner intrakranieller Hypertension berichtet, in einigen Fällen wurden gleichzeitig Tetrazykline angewandt (siehe Abschnitte 4.3 und 4.5). Zeichen und Symptome von benigner intrakranieller Hypertension sind Kopfschmerzen, Übelkeit und Erbrechen, Sehstörungen und Papillenödem. Patienten, bei denen es zu einer benignen intrakraniellen Hypertension kommt, müssen die Isotretinoinbehandlung unverzüglich abbrechen.

Funktionsstörungen der Leber und der Galle

Die Leberenzyme müssen vor der Behandlung, 1 Monat nach Beginn der Behandlung und anschließend in Abständen von 3 Monaten, sofern nicht eine häufigere Überwachung angezeigt ist, kontrolliert werden. Es wurde über vorübergehende und reversible Erhöhungen der Transaminasen berichtet. In vielen Fällen lagen diese Veränderungen im Normalbereich, und die Werte kehrten während der Behandlung auf die Ausgangswerte zurück. Sollte es jedoch zu bleibenden klinisch relevanten Erhöhungen der Transaminasewerte kommen, sollte eine Dosisreduktion oder ein Absetzen der Behandlung in Betracht gezogen werden.

Niereninsuffizienz

Niereninsuffizienz und Nierenversagen haben keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Isotretinoin. Daher kann Isotretinoin an Patienten mit Niereninsuffizienz gegeben werden. Es wird jedoch empfohlen, dass die Patienten mit einer niedrigen Dosis beginnen und die Dosis allmählich auf die maximal verträgliche Dosis erhöht wird (siehe Abschnitt 4.2).

Fettstoffwechsel

Die Serumlipide (Nüchternwerte) sollten vor der Behandlung, 1 Monat nach Beginn der Behandlung und anschließend in Abständen von 3 Monaten, sofern nicht eine häufigere Überwachung angezeigt ist, kontrolliert werden. Erhöhte Serumlipidspiegel kehren nach Dosisreduktion oder Beendigung der Therapie normalerweise auf Normalwerte zurück und können auch auf Diätmaßnahmen ansprechen.
Isotretinoin wurde mit einer Erhöhung der Plasmatriglyceridwerte in Verbindung gebracht. Isotretinoin muss abgesetzt werden, wenn die Hypertriglyceridämie nicht auf ein akzeptables Niveau eingestellt werden kann oder wenn Symptome einer Pankreatitis auftreten (siehe Abschnitt 4.8). Werte über 800 mg/dl oder 9 mmol/l stehen gelegentlich mit einer akuten Pankreatitis in Verbindung, die tödlich enden kann.

Gastrointestinale Beschwerden

Isotretinoin wurde mit entzündlichen Darmerkrankungen (einschließlich Ileitis regionalis) bei Patienten ohne anamnestisch bekannte intestinale Störungen in Verbindung gebracht. Beim Auftreten einer schweren (hämorrhagischen) Diarrhöe sollten die Patienten die Isotretinoinbehandlung unverzüglich abbrechen.

Allergische Reaktionen

Über anaphylaktische Reaktionen wurde selten, in einigen Fällen nach früherer topischer Exposition gegenüber Retinoiden berichtet. Über allergische Hautreaktionen wird selten berichtet. Es wurden schwere Fälle von allergischer Vaskulitis, häufig mit Purpura (blaue und rote Flecken) an den Extremitäten und extrakutaner Beteiligung gemeldet. Schwere allergische Reaktionen erfordern ein Absetzen der Behandlung und eine sorgfältige Überwachung.

Hochrisikopatienten

Bei Patienten mit Diabetes, Adipositas, Alkoholismus oder Fettstoffwechselstörungen, die mit Isotretinoin behandelt werden, können häufigere Kontrollen der Blutfettwerte und/oder Blutglukose erforderlich sein. Es wurde über erhöhte Nüchternblutzuckerspiegel berichtet, und während der Behandlung mit Isotretinoin wurden neu auftretende Diabetesfälle diagnostiziert.

Fructose Intoleranz

Dieses Arzneimittel enthält Sorbitol. Patienten mit der seltenen hereditären Fruktoseintoleranz sollten Ciscutan 30 mg nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Aufgrund der Gefahr einer Hypervitaminose A dürfen die Patienten nicht gleichzeitig Arzneimittel mit Vitamin A einnehmen.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Isotretinoin und Tetrazyklinen wurde über benigne intrakranielle Hypertension (Pseudotumor cerebri) berichtet. Daher muss die gleichzeitige Behandlung mit Tetrazyklinen vermieden werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Die gleichzeitige Gabe von Isotretinoin mit topischen keratolytischen oder exfoliativen Mitteln zur Behandlung der Akne sollte vermieden werden da sich eine lokale Reizung verstärken kann (siehe Abschnitt 4.4).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

In der Schwangerschaft ist die Behandlung mit Isotretinoin absolut kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Frauen im gebärfähigen Alter müssen wirksame Verhütungsmethoden während und bis 1 Monat nach Ende der Behandlung benutzen. Falls trotz der Vorsichtsmaßnahmen während der Behandlung mit Isotretinoin oder im folgenden Monat eine Schwangerschaft eintritt, besteht ein hohes Risiko einer sehr schweren und ernsten Missbildung des Feten.

Zu den fetalen Missbildungen die mit einer Isotretinoin-Exposition assoziiert sind, zählen Missbildungen des Zentralnervensystems (Hydrocephalus, zerebelläre Fehlbildungen/ Anomalien, Mikrozephalie), Gesichtsdeformität, Gaumenspalte, Anomalien des äußeren Ohres (Fehlen des Außenohrs, kleine oder fehlende äußere Gehörgänge), Anomalien des Auges (Mikrophthalmie), Herz-Kreislauf-Anomalien (konotrunkale Defekte wie Fallot-Tetralogie, Verlagerung von großen Gefäßen, Septumdefekte), Thymusanomalien und Anomalien der Nebenschilddrüse. Außerdem besteht eine erhöhte Inzidenz von Spontanaborten.

Wenn bei einer mit Isotretinoin behandelten Frau eine Schwangerschaft eintritt, muss die Behandlung abgebrochen werden und die Patientin sollte zur Beurteilung und Beratung an einen Arzt mit Spezialisierung oder Erfahrung auf dem Gebiet der Teratologie überwiesen werden.

Stillzeit

Isotretinoin ist stark lipophil, daher ist der Übertritt von Isotretinoin in die Muttermilch sehr wahrscheinlich. Aufgrund des Potenzials von Nebenwirkungen für die Mutter und das exponierte Kind ist die Anwendung von Isotretinoin bei stillenden Müttern kontraindiziert.

Fertilität

Isotretinoin in therapeutischen Dosen hat keinen Einfluss auf die Zahl, Motilität und Morphologie der Spermien und stellt seitens der Männer, die Isotretinoin einnehmen, keine Gefährdung für die embryonale und fetale Entwicklung dar.

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

Ciscutan 30 mg hat geringen oder mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Unter der Behandlung mit Isotretinoin trat in einer Reihe von Fällen Nachtblindheit auf, die sich in seltenen Fällen auch nach der Behandlung nicht normalisiert hat (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8). Da sie bei einigen Patienten plötzlich auftrat, sollten die Patienten auf dieses potenzielle Problem aufmerksam gemacht und ermahnt werden, vorsichtig beim Führen eines Fahrzeugs und beim Bedienen von Maschinen zu sein.

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 Fahrzeuges zu setzen, keine Maschinen zu bedienen und auch keine Aktivitäten zu unternehmen, bei denen das Auftreten der Symptome zu einer Gefährdung der eigenen Person oder anderer Personen führen könnte.

4.8 Nebenwirkungen

Einige der Nebenwirkungen im Zusammenhang mit der Verwendung von Isotretinoin sind dosisabhängig. Die Nebenwirkungen klingen im Allgemeinen nach Dosisänderung oder Abbruch der Behandlung ab, manche können jedoch auch nach dem Ende der Behandlung bestehen bleiben.

Folgende Symptome sind die am häufigsten unter Isotretinoin berichteten unerwünschten Wirkungen: Trokkenheit der Haut, Trockenheit der Schleimhäute, z.B. der Lippen (Cheilitis), der Nasenschleimhaut (Epistaxis) und der Augen (Konjunktivitis).

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:

Sehr häufig:	(≥1/10)
Häufig:	(≥1/100 bis <1/10)
Gelegentlich:	(≥1/1.000 bis <1/100)
Selten:	(≥1/10.000 bis <1/1.000)

Sehr selten: (<1/10.000),
Nicht bekannt: (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Infektionen und parasitäre Erkrankungen:
Sehr selten: Infektionen (der Haut und Schleimhäute) durch grampositive Bakterien

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems:
Sehr häufig: Anämie, erhöhte Blutsenkungsgeschwindigkeit, Thrombozytopenie, Thrombozytose
Häufig: Neutropenie
Sehr selten: Lymphadenopathie

Erkrankungen des Immunsystems:
Selten: Allergische Hautreaktionen, anaphylaktische Reaktionen, Überempfindlichkeit

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen:
Sehr selten: Diabetes mellitus, Hyperurikämie

Psychiatrische Erkrankungen:
Selten: Depression, Verschlimmerung einer bestehenden Depression, Tendenz zu aggressivem Verhalten, Angstzustände, Veränderung der Stimmungslage
Sehr selten: Verhaltensauffälligkeiten, psychotische Störungen, Suizidgedanken, Suizidversuch, Suizid

Erkrankungen des Nervensystems:
Häufig: Kopfschmerzen
Sehr selten: Benigne intrakranielle Hypertension, Krämpfe, Schläfrigkeit, Schwindel

Augenerkrankungen:
Sehr häufig: Blepharitis, Konjunktivitis, trockenes Auge, Augenreizung
Sehr selten: Verschwommensehen, Katarakt, Farbenblindheit (eingeschränktes Farbsehen), Kontaktlinsenunverträglichkeit, Hornhauttrübung, Nachtblindheit, Keratitis, Papillenödem (als Zeichen einer benignen intrakraniellen Hypertensie), Photophobie, Sehstörungen

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths:
Sehr selten: Verschlechterung des Hörens

Gefäßerkrankungen:
Sehr selten: Vaskulitis (z.B. Wegener'sche Granulomatose, allergische Vaskulitis)

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums:
Häufig: Nasenbluten, Nasentrockenheit, Nasopharyngitis
Sehr selten: Bronchospasmus (insbesondere bei Patienten mit Asthma), Heiserkeit

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:
Sehr selten: Kolitis, Ileitis, Trockenheit des Rachenraums, gastrointestinale Blutungen, hämorrhagische Darmerkrankung und entzündliche Darmerkrankung, Übelkeit, Pankreatitis (siehe Abschnitt 4.4)

Leber- und Gallenerkrankungen:
Sehr häufig: Erhöhte Transaminasen (siehe Abschnitt 4.4)
Sehr selten: Hepatitis

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:
Sehr häufig: Lippenentzündung, Dermatitis, trockene Haut, lokale Exfoliation, Juckreiz, erythematöser Hautausschlag, Verletzlichkeit der Haut (Gefahr von Schürfwunden)
Selten: Alopezie
Sehr selten: Acne fulminans, Verschlimmerung (Aufflammen) der Akne, Erythem (im Gesicht), Exanthem, Haarveränderungen, Hirsutismus, Nageldystrophie, Nagelfalzentzündungen, Photosensibilitätsreaktion, pyogenes Granulom, Hyperpigmentierung der Haut, vermehrtes Schwitzen
Nicht bekannt: Erythema multiforme, Stevens-Johnson Syndrom, Toxische Epidermale Nekrolyse

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen:
Sehr häufig: Arthralgie, Myalgie , Rückenschmerzen (insbesondere bei Kindern und jugendlichen Patienten)
Sehr selten: Arthritis, Kalzinose (Kalzifizierung von Bändern und Sehnen), vorzeitiger Epiphysenschluss, Exostose (Hyperostose), verminderte Knochendichte, Tendinitis, Rhabdomyolyse

Erkrankungen der Nieren und Harnwege:
Sehr selten: Glomerulonephritis

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort:
Sehr selten: Granulationsgewebe (vermehrte Bildung von), Unwohlsein

Untersuchungen:
Sehr häufig: Serumtriglyzeride erhöht, High-density-Lipoprotein vermindert
Häufig: Serumcholesterin erhöht, Blutglucose erhöht, Hämaturie, Proteinurie
Sehr selten: Blutkreatininphosphokinase erhöht

Die Inzidenz der Nebenwirkungen wurde anhand von gepoolten Daten aus klinischen Studien von 824 Patienten und von Daten nach Markteinführung berechnet.

Partiell hydriertes Sojaöl, raffiniertes Sojaöl und hydriertes Sojaöl können sehr selten allergische Reaktionen hervorrufen.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen
Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermög-

licht 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. Obwohl die akute Toxizität von Isotretinoin gering ist, können bei versehentlicher Überdosierung Zeichen einer Hypervitaminose A auftreten. Manifestationen einer akuten Vitamin-A-Toxizität sind starke Kopfschmerzen, Übelkeit oder Erbrechen, Schläfrigkeit, Reizbarkeit oder Juckreiz. Zeichen und Symptome von versehentlicher oder bewusster Überdosierung mit Isotretinoin dürften ähnlich sein. Von diesen Symptomen ist zu erwarten, dass sie reversibel sind und ohne die Notwendigkeit einer Behandlung abklingen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Aknemittel zur systemischen Anwendung, Retinoide zur Behandlung der Akne, Isotretinoin
ATC-Code: D10BA01

Wirkmechanismus

Isotretinoin ist ein Stereoisomer von all-trans-Retinolsäure (Tretinoin). Der genaue Wirkungsmechanismus von Isotretinoin wurde noch nicht in allen Einzelheiten aufgeklärt, aber es wurde festgestellt, dass die beobachtete Verbesserung des klinischen Bildes von schwerer Akne mit der Unterdrückung der Tagdrüsenproduktion und einer histologischen nachgewiesenen Reduktion der Größe der Talgdrüsen verbunden ist. Des Weiteren wurde ein dermal entzündungshemmender Effekt von Isotretinoin festgestellt.

Wirksamkeit

Die Hyperkeratinisierung der Epithelauskleidung der Haarfollikel- und Talgdrüseneinheit führt zur Abschilferung der Keratinozyten in den Duktus und zur Blockade durch Keratin und überschüssigen Talg. Dadurch kommt es zur Bildung eines Komedos und eventuell zu entzündlichen Läsionen. Isotretinoin hemmt die Proliferation von Sebozyten und wirkt bei Akne offenbar durch Wiederherstellung des ordnungsgemäßen Differenzierungsprogramms. Talg ist ein wesentliches Substrat für das Wachstum von Propionibacterium acnes, so dass eine reduzierte Talgproduktion die bakterielle Besiedlung des Duktus hemmt.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Die Resorption von Isotretinoin aus dem Gastrointestinaltrakt ist variabel und dosislinear über dem therapeutischen Bereich. Die absolute Bioverfügbarkeit von Isotretinoin wurde nicht bestimmt, da die Substanz nicht als intravenöses Präparat für Anwendungen bei Menschen verfügbar ist. Eine Extrapolation von Hundestudien deutet allerdings auf eine recht niedrige und variable systemische Bioverfügbarkeit hin.
Bei der Aufnahme mit Nahrung ist die Bioverfügbarkeit doppelt so hoch wie im nüchternen Zustand.

Verteilung

Isotretinoin ist im hohen Maße an Plasmaproteine, hauptsächlich Albumin (99,9%), gebunden. Das Verteilungsvolumen von Isotretinoin beim Menschen wurde nicht bestimmt, da Isotretinoin nicht als intravenöses Präparat für die Anwendung bei Menschen verfügbar ist. Es liegen kaum Informationen zur Verteilung von Isotretinoin ins menschliche Gewebe vor. Die Konzentrationen von Isotretinoin in der Epidermis sind nur halb so hoch wie diejenigen im Serum. Aufgrund geringer Penetration von Isotretinoin in die roten Blutkörperchen sind die Plasmakonzentrationen von Isotretinoin ca. 1,7-mal so hoch wie diejenigen im Vollblut.

Biotransformation

Nach oraler Gabe von Isotretinoin wurden drei Hauptmetaboliten im Plasma identifiziert: 4-Oxo-Isotretinoin, Tretinoin (all-trans-Retinolsäure) und 4-Oxo-Tretinoin. Diese Metaboliten haben in verschiedenen In-vitro-Tests biologische Aktivität gezeigt. Für 4-Oxo-Isotretinoin wurde in einer klinischen Studie nachgewiesen, dass es einen erheblichen Beitrag zur Aktivität von Isotretinoin leistet (Reduktion der Talgabsonderungsrate, obwohl es keine Wirkung auf den Plasmaspiegel von Isotretinoin und Tretinoin hat). Weitere weniger wichtige Metaboliten umfassen Glukuronidkonjugate. Der Hautptmetabolit ist 4-Oxo-Isotretinoin mit Plasmakonzentrationen im Steady State, die 2,5-mal höher liegen als diejenigen der Ausgangssubstanz.
Da Isotretinoin und Tretinoin (all-trans-Retinolsäure) reversibel verstoffwechselt (interkonvertiert) werden, ist der Metabolismus von Tretinoin mit demjenigen von Isotretinoin verbunden. Es wurde geschätzt, dass 20 bis 30% einer Isotretinoindosis durch Isomerisierung verstoffwechselt werden.
Der enterohepatische Kreislauf spielt möglicherweise eine erhebliche Rolle bei der Pharmakokinetik von Isotretinoin beim Menschen. In-vitro-Untersuchungen zum Metabolismus zeigten, dass am Metabolismus von Isotretinoin zu 4-Oxo-Isotretinoin und Tretinoin mehrere Cytochrom-P-Enzyme beteiligt sind. Keines der

Isoenzyme scheint eine dominante Rolle zu spielen. Isotretinoin und seine Metaboliten haben keinen nennenswerten Einfluss auf die Cytochrom-P-Enzym-Aktivität.

Elimination

Nach oraler Verabreichung von radioaktiv markiertem Isotretinoin wurden etwa gleich große Dosisanteile im Urin und in den Fäzes gefunden. Nach oraler Gabe von Isotretinoin lag die terminale Eliminationshalbwertszeit der unveränderten Substanz bei Patienten mit Akne im Mittel bei 19 Stunden. Die terminale Eliminationshalbwertszeit von 4-Oxo-Isotretinoin ist länger, im Mittel bei 29 Stunden.

Isotretinoin ist ein physiologisches Retinoid, und endogene Retinoidkonzentrationen werden innerhalb von ca. 2 Wochen nach Ende der Isotretinointherapie erreicht.

Pharmakokinetik bei speziellen Patientengruppen

Leberinsuffizienz

Da Isotretinoin bei Patienten mit gestörter Leberfunktion kontraindiziert ist, liegen nur in beschränktem Maße Informationen zur Kinetik von Isotretinoin in dieser Patientenpopulation vor.

Niereninsuffizienz

Nierenversagen führt zu keiner nennenswerten Reduktion der Plasmaclearance von Isotretinoin oder 4-Oxo-Isotretinoin.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Akute Toxizität

Die akute orale Toxizität von Isotretinoin wurde in verschiedenen Tierspezies bestimmt. Die LD50 liegt bei Kaninchen bei etwa 2000 mg/kg, bei Mäusen bei etwa 3000 mg/kg und bei Ratten bei über 4000 mg/kg.

Chronische Toxizität

Eine Langzeitstudie bei Ratten über 2 Jahre (Isotretinoindosen von 2,8 und 32 mg/kg/Tag) ergab Hinweise auf einen partiellen Haarausfall und erhöhte Plasmatriglyzeridspiegel in den höheren Dosisgruppen. Das Nebenwirkungsspektrum von Isotretinoin bei Nagetieren gleicht demnach stark dem von Vitamin A, beinhaltet aber nicht die massiven Gewebe- und Organverkalkungen, wie sie unter Vitamin A bei der Ratte beobachtet werden. Die unter Vitamin A beobachteten Leberzellveränderungen traten unter Isotretinoin nicht auf.

Alle beobachteten Nebenwirkungen des Hypervitaminose A-Syndroms waren nach dem Absetzen von Isotretinoin spontan reversibel. Sogar Versuchstiere in schlechtem Allgemeinzustand erholten sich größtenteils innerhalb von 1-2 Wochen wieder.

Teratogenität

Wie auch für andere Vitamin A-Abkömmlinge konnte in tierexperimentellen Untersuchungen gezeigt werden, dass Isotretinoin teratogen und embryotoxisch ist.

Aufgrund des teratogenen Potentials von Isotretinoin ergeben sich therapeutische Konsequenzen für die Anwendung bei Frauen im gebärfähigen Alter (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 4.6).

Mutagenität

Isotretinoin hat sich in In-vitro- bzw. In-vivo-Tierversuchen zur Mutagenität nicht als mutagen erwiesen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Kapselinhalt:

Raffiniertes Sojaöl
All-rac-α-Tocopherol
Natriumedetat
Butylhydroxyanisol (E 320)
Partiell hydriertes Sojaöl
Hydriertes Sojaöl
Gelbes Wachs

Kapselhülle:

Gelatine
Glycerol
Sorbitol-Lösung 70% (nicht kristallisierend) (E 420)
Gereinigtes Wasser
Titandioxid (E 171)
Rotes Eisenoxid (E 172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30° C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/PVDC/AL-Blisterpackung.
30, 60 und 100 Kapseln
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verbrauchte Ciscutan 30 mg- Kapseln müssen an den Apotheker zurückgegeben werden.

7. Inhaber der Zulassung

Pelpharma Handels GmbH
Wohndorfweg 36
A-3001 Tulbing

8. Zulassungsnummer

135651

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

23. Juli 2014

10. Stand der Information

Februar 2016

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.