Fachinformation

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

.....

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede <Name des Arzneimittels> enthält mg Isotretinoin
Hilfsstoffe siehe unter 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

.....

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, Art und Dauer der Anwendung

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

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

Erwachsene sowie Jugendliche und ältere Menschen:
Die Therapie mit <Name des Arzneimittels> sollte mit einer Dosis von 0,5 mg/kg pro Tag begonnen werden. Das therapeutische Ansprechen auf <Name des Arzneimittels> und einige der 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 – 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 dieser Frist eine Folgebehandlung nicht erwogen werden.

Patienten mit schwerer 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 “Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung”).

Kinder
<Name des Arzneimittels> ist nicht für die Behandlung bei präpubertärer 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 als Konsequenz 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 entsprechend fortgesetzt werden.

4.3 Gegenanzeigen

<Name des Arzneimittels> ist bei schwangeren und stillenden Frauen kontraindiziert. (siehe Abschnitt 4.6 “Schwangerschaft und Stillzeit”).

<Name des Arzneimittels> ist bei Frauen im gebärfähigen Alter kontraindiziert, es sei denn, dass alle Bedingungen des Schwangerschaftsverhütungsprogramms eingehalten werden (siehe Abschnitt 4.4 “Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung”).

<Name des Arzneimittels> ist außerdem kontraindiziert bei Patienten
- mit Leberinsuffizienz
- mit übermäßig erhöhten Blutfettwerten
- mit Hypervitaminose A
- mit Überempfindlichkeit gegenüber Isotretinoin oder einen der Hilfsstoffe
- die gleichzeitig eine Tetrazyklin-Behandlung erhalten (siehe Abschnitt 4.5 “Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen”).

4.4 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Schwangerschaftsverhütungsprogramm

Dieses Arzneimittel ist TERATOGEN

<Name des Arzneimittels> ist bei Frauen im gebärfähigen Alter kontrainidiziert, 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 und akzeptiert 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 einer Barrieremethode, durchgeführt werden.
- Auch im Falle einer Amenorrhö muss sie alle Anweisungen für eine zuverlässige Empfängnisverhütung befolgen.
- Sie muss in der Lage sein, die Empfängnisverhütungsmaßnahmen zuverlässig durchzuführen.
- Sie ist über die möglichen 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 <Name des Arzneimittels> 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 Amenorrhö, <u>für mindestens</u> 1 Monat nach dem Ende der Behandlung mit <Name des Arzneimittels> fortgesetzt werden.

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

<u>Vor Behandlungsbeginn</u>
Um die Möglichkeit einer Schwangerschaft vor Beginn der Kontrazeption auszuschließen, wird empfohlen, dass ein erster medizinisch überwachter Schwangerschaftstest gemacht 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 auch 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 <Name des Arzneimittels> 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, Amenorrhö) in der näheren Vergangenheit berücksichtigt, muss festgestellt werden, ob regelmäßige monatliche Schwangerschaftstests unter ärztlicher Aufsicht durchgeführt werden müssen. 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
Rezepte für <Name des Arzneimittels> müssen für Frauen im gebärfähigen Alter 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 <Name des Arzneimittels> am selben Tag erfolgen. Die Abgabe von <Name des Arzneimittels> muss innerhalb von maximal 7 Tagen nach der Ausstellung des Rezeptes erfolgen.

Männliche Patienten
Männliche Patienten müssen 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 <Name des Arzneimittels> und für 1 Monat nach Beendigung der Behandlung kein Blut spenden.

Aufklärungsmaterial
Um dem 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.

Psychische Störungen
Bei Patienten, die mit Isotretinoin behandelt wurden, wurde über Depressionen, Verschlimmerung bestehender Depressionen, Ängstlichkeit, Neigung zu Aggressivität, Stimmungsschwankungen, psychotische Symptome und sehr selten Suizidgedanken, Suizidversuche und Suizid berichtet (siehe Abschnitt 4.8 “Nebenwirkungen”). 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 Therapie mit <Name des Arzneimittels> nicht aus, um die Symptome zu lindern und daher kann eine weitere psychiatrische oder psychologische Untersuchung notwendig sein.

Funktionsstörungen 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.

Eine intensive Sonnenlicht- oder UV-Strahlenexposition muss vermieden werden. Wenn nötig muss ein Sonnenschutzmittel mit hohem Lichtschutzfaktor, mindesten 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 <Name des Arzneimittels> 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 <Name des Arzneimittels> behandelt werden, während eines Zeitraums von mindestens 6 Monaten nach der Behandlung vermieden werden.

Da lokale Irritationen zunehmen könnten, muss die gleichzeitige Anwendung von <Name des Arzneimittels> zusammen mit topischen keratolytisch wirksamen oder schälenden Aknetherapeutika vermieden werden.

Die Patienten sind darauf hinzuweisen, dass sie von Behandlungsbeginn an eine feuchtigkeitsspendende Hautsalbe oder -creme und einen Lippenbalsam benutzen sollen, da Isotretinoin voraussichtlich zu Trockenheit der Haut und der Lippen führt.

Augenleiden
Trockene Augen, Trübung der Hornhaut, vermindertes Nachtsehen und Keratitis bilden sich normalerweise nach Beendigung der Therapie zurück. Bei trockenen Augen kann die Anwendung einer 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 das Bedienen von Maschinen") und sie trat bei einigen Patienten plötzlich auf. Patienten mit Augenproblemen sollten zur Untersuchung an einen Ophthalmologen überwiesen werden. Ein Abbruch der Therapie mit <Name des Arzneimittels> kann notwendig sein.

Funktionsstörungen des Bewegungsapparates, des Bindegewebes und der Knochen
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 <Name des Arzneimittels> unverzüglich abbrechen.

Funktionsstörungen der Leber und der Galle
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 Erhöhungen 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
Nierenisuffizienz und Nierenversagen beeinträchtigen die Pharmakokinetik von Isotretinoin nicht. Daher kann <Name des Arzneimittels> an Patienten mit Niereninsuffizienz gegeben werden. Es ist jedoch ratsam, dass die Patienten mit einer geringeren Dosis beginnen und diese schrittweise bis zur maximalen tolerierten Dosis erhöht wird (siehe Abschnitt 4.2 “Dosierung, Art und Dauer der Anwendung”).

Fettstoffwechsel
Die Serumlipide (Nüchternwerte) 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. 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 Behandlung mit <Name des Arzneimittels> abgebrochen werden. Werte, die 800 mg/dl oder 9 mmol/l überschreiten, sind manchmal mit einer akuten Pankreatitis, die tödlich verlaufen kann, verbunden.

Gastrointestinale Beschwerden
Isotretinoin wurde mit entzündlichen Darmerkrankungen (inklusive regionaler Ileitis) bei Patienten ohne Darmprobleme in der Anamnese in Zusammenhang gebracht. Beim

Auftreten schwerer (blutiger) Diarrhoe sollten die Patienten <Name des Arzneimittels> unverzüglich absetzen.

Schwere Hautreaktionen
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 (s. Abschnitt 4.8) schwierig sein kann, sollten die Patienten bezüglich möglicher Anzeichen und Symptome beraten und regelmäßig auf schwere Hautreaktionen untersucht werden. Wenn der Verdacht auf eine schwere Hautreaktion besteht, soll die Einnahme von Isotretinoin beendet werden.

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 machen einen sofortigen Abbruch der Therapie und eine sorgfältige Überwachung notwendig.

Hochrisikopatienten
Bei Patienten mit Diabetes, Übergewicht, Alkoholismus oder einer Fettstoffwechselstörung, die sich einer Behandlung mit <Name des Arzneimittels> 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.

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 “Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung").

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Eine Schwangerschaft ist eine <u>absolute</u> Kontraindikation für eine Behandlung mit <Name des Arzneimittels> (siehe Abschnitt 4.3 “Gegenanzeigen”). Wenn trotz der Vorsichtsmaßnahmen während der Behandlung mit <Name des Arzneimittels> 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 Gehörgangs (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 <Name des Arzneimittels> 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 menschliche Milch sehr wahrscheinlich. Aufgrund der möglichen Nebenwirkungen bei der Mutter und dem exponierten Kind ist die Anwendung von <Name des Arzneimittels> bei stillenden Müttern kontraindiziert.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das 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 Abschnitt 4.4 “Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung"). Da dies in einigen Fällen plötzlich auftrat, müssen die Patienten auf dieses potenzielle Problem hingewiesen und gewarnt werden, dass sie beim Führen eines Fahrzeuges und Bedienen von Maschinen vorsichtig sein müssen.

4.8 Nebenwirkungen

Die folgenden Symptome sind die am häufigsten gemeldeten unerwünschten Wirkungen von Isotretinoin: Trockenheit der Schleimhäute, z.B. der Lippen, Cheilitis, der Nasenschleimhaut, Epistaxis und der Augen, Konjunktivitis, Trockenheit der Haut. Einige der Nebenwirkungen, die mit der Behandlung mit Isotretinoin verbunden sind, sind dosisabhängig. Die Nebenwirkungen sind normalerweise nach einer Dosierungsänderung oder einem Abbruch der Behandlung reversibel, aber einige können nach dem Ende der Behandlung persistieren.

Infektionen:	
Sehr selten (< 1/10 000):	Infektion (mukokutan) mit grampositiven Bakterien
Störungen des Blut- und 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
Störungen des Immunsystems:	
Selten (≥ 1/10 000, < 1/1000):	Allergische Hautreaktionen, anaphylaktische Reaktionen, Hypersensitivität
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen:	
Sehr selten (< 1/10 000):	Diabetes mellitus, Hyperurikämie
Psychische Störungen:	
Selten (≥ 1/10 000, < 1/1000):	Depression, Verschlimmerung bestehender Depression, Neigung zu Aggressivität, Ängstlichkeit, Stimmungsschwankungen
Sehr selten (< 1/10 000):	Verhaltensauffälligkeiten, psychotische Störungen, Suizidgedanken Suizidversuch, Suizid
Störungen des Nervensystems:	
Häufig (≥ 1/100, < 1/10):	Kopfschmerzen
Sehr selten (< 1/10 000):	Benigne Erhöhung des Schädelinnendrucks, Konvulsionen, Schläfrigkeit
Augenleiden:	
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
Funktionsstörungen des Ohrs und des Innenohrs:	
Sehr selten (< 1/10 000):	Verschlechterung des Hörens
Funktionsstörungen der Gefäße:	
Sehr selten (< 1/10 000):	Vaskulitis (z.B. Wegener'sche Granulomatose, allergische Vaskulitis)
Respiratorische, thorakale und mediastinale Funktionsstörungen	
Häufig (≥ 1/100, < 1/10):	Epistaxis, Nasentrockenheit, Nasopharyngitis
Sehr selten (< 1/10 000):	Bronchospasmus (vor allem bei Patienten mit Asthma), Heiserkeit
Gastrointestinale Beschwerden:	
Sehr selten (< 1/10 000):	Kolitis, Ileitis, trockener Rachen, gastrointestinale Blutungen, blutiger Durchfall und entzündliche Darmerkrankung, Übelkeit, Pankreatitis, (siehe Abschnitt 4.4 "Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung")
Funktionsstörungen der Leber und der Galle:	
Sehr häufig (≥ 1/10):	Erhöhte Transaminasen (siehe Abschnitt 4.4 "Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung")
Sehr selten (< 1/10 000):	Hepatitis
Funktionsstörungen 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
Unbekannt (kann auf der Grundlage der verfügbaren Daten nicht eingeschätzt werden)	Erythema exsudativum multiforme (EEM), Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) und Toxisch epidermale Nekrolyse (TEN)
Funktionsstörungen des Bewegungsapparates, des Bindegewebes und der Knochen:	
Sehr häufig (≥ 1/10):	Arthralgie, Myalgie, Rückenschmerzen (vor allem bei jugendlichen Patienten)
Sehr selten (< 1/10 000):	Arthritis, Verkalkung (Kalzifikation von Bändern und Sehnen), vorzeitiger Schluss der Knochenwachstumsfugen, Exostosen (Hyperostose), verminderte Knochendichte, Tendinitis
Funktionsstörungen der Nieren und ableitenden Harnwege:	
Sehr selten (< 1/10 000):	Glomerulonephritis
Allgemeine Störungen und Reaktionen an der Applikationsstelle:	
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 der unerwünschten Ereignisse wurde aus den gesamten klinischen Daten von 824 Patienten und aus den nach der Markteinführung eingegangenen Daten errechnet.

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 einer 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*, so dass 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 deutet auf eine relativ geringe und variable systemische Bioverfügbarkeit hin. Wenn Isotretinoin mit Nahrung eingenommen 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.

Metabolismus:
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 – 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 Wirkstoffs 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 somit 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 “Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung” und Abschnitt 4.6 “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 als mutagen noch als kanzerogen erwiesen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Hilfsstoffe

....

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Lagerungshinweise

.....
Nach Ablauf des auf der Packung angegebenen Verfallsdatums soll das Präparat nicht mehr angewendet werden.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

.....

6.6 Hinweise für die Handhabung und Entsorgung

.

7. PHARMAZEUTISCHER UNTERNEHMER

.....

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

.....

9. DATUM DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

.....

10. STAND DER INFORMATION

....

11. VERSCHREIBUNGSSTATUS7/APOTHEKENPFLICHT

Verschreibungspflichtig