

ANHANG I

**VERZEICHNIS DER BEZEICHNUNGEN, DARREICHUNGSFORMEN, STÄRKEN DES
ARZNEIMITTELS, DER ART DER ANWENDUNG, DES ANTRAGSTELLERS, DES
INHABERS DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN, DER
VERPACKUNG UND DER PACKUNGSGRÖSSEN IN DEN MITGLIEDSTAATEN**

<u>Mitgliedstaat</u>	<u>Antragsteller/ Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen</u>	<u>Handelsname</u>	<u>Stärke</u>	<u>Darreichungsform</u>	<u>Art der Anwendung</u>	<u>Verpackung</u>	<u>Packungsgrößen</u>
Österreich	Schering Health Care Ltd Lurantal The Brow, Burgess Hill, West Sussex, RH15 9NE, United Kingdom	Lurantal	10 mg	Weichkapseln	Zum Einnehmen	Blister	20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 112, 120, 168 & 180
		Lurantal	20 mg	Weichkapseln	Zum Einnehmen	Blister	20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 112, 120, 168 & 180
Belgien	Schering Health Care Ltd Lurantal The Brow, Burgess Hill, West Sussex, RH15 9NE, United Kingdom	Lurantal	10 mg	Weichkapseln	Zum Einnehmen	Blister	20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 112, 120, 168 & 180
		Lurantal	20 mg	Weichkapseln	Zum Einnehmen	Blister	20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 112, 120, 168 & 180
Dänemark	Schering Health Care Ltd The Brow, Burgess Hill, West Sussex, RH15 9NE, United Kingdom	Scheritonin	10 mg	Weichkapseln	Zum Einnehmen	Blister	20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 112, 120, 168 & 180
		Scheritonin	20 mg	Weichkapseln	Zum Einnehmen	Blister	20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 112, 120, 168 & 180
Finnland	Schering Health Care Ltd Lurantal The Brow, Burgess Hill, West Sussex, RH15 9NE, United Kingdom	Lurantal	10 mg	Weichkapseln	Zum Einnehmen	Blister	20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 112, 120, 168 & 180
		Lurantal	20 mg	Weichkapseln	Zum Einnehmen	Blister	20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 112, 120, 168 & 180
Frankreich	Schering Health Care Ltd Scheritonin The Brow, Burgess Hill, West Sussex, RH15 9NE, United Kingdom	Scheritonin	10 mg	Weichkapseln	Zum Einnehmen	Blister	20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 112, 120, 168 & 180
		Scheritonin	20 mg	Weichkapseln	Zum Einnehmen	Blister	20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 112, 120, 168 & 180

Deutschland	Schering Health Care Ltd Lurantal The Brow, Burgess Hill, West Sussex, RH15 9NE, United Kingdom	Lurantal	10 mg	Weichkapseln	Zum Einnehmen	Blister	20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 112, 120, 168 & 180
		Lurantal	20 mg	Weichkapseln	Zum Einnehmen	Blister	20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 112, 120, 168 & 180
Griechenland	Schering Health Care Ltd Scheritonin The Brow, Burgess Hill, West Sussex, RH15 9NE, United Kingdom	Scheritonin	10 mg	Weichkapseln	Zum Einnehmen	Blister	20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 112, 120, 168 & 180
		Scheritonin	20 mg	Weichkapseln	Zum Einnehmen	Blister	20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 112, 120, 168 & 180
Irland	Schering Health Care Ltd Scheritonin The Brow, Burgess Hill, West Sussex, RH15 9NE, United Kingdom	Scheritonin	5 mg	Weichkapseln	Zum Einnehmen	Blister	20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 112, 120, 168 & 180
		Scheritonin	10 mg	Weichkapseln	Zum Einnehmen	Blister	20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 112, 120, 168 & 180
		Scheritonin	20 mg	Weichkapseln	Zum Einnehmen	Blister	20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 112, 120, 168 & 180
Italien	Schering Health Care Ltd Rexidal The Brow, Burgess Hill, West Sussex, RH15 9NE, United Kingdom	Rexidal	20 mg	Weichkapseln	Zum Einnehmen	Blister	20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 112, 120, 168 & 180
Luxemburg	Schering Health Care Ltd Lurantal The Brow, Burgess Hill, West Sussex, RH15 9NE, United Kingdom	Lurantal	10 mg	Weichkapseln	Zum Einnehmen	Blister	20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 112, 120, 168 & 180
		Lurantal	20mg	Weichkapseln	Zum Einnehmen	Blister	20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 112, 120, 168 & 180
Niederlande	Schering Health Care Ltd Lurantal The Brow, Burgess Hill, West Sussex, RH15 9NE, United Kingdom	Lurantal	10 mg	Weichkapseln	Zum Einnehmen	Blister	20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 112, 120, 168 & 180
		Lurantal	20 mg	Weichkapseln	Zum Einnehmen	Blister	20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 112, 120, 168 & 180

Portugal	Schering Health Care Ltd	Scheritonin	10 mg	Weichkapseln	Zum Einnehmen	Blister	20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 112, 120, 168 & 180
	The Brow, Burgess Hill, West Sussex, RH15 9NE, United Kingdom	Scheritonin	20 mg	Weichkapseln	Zum Einnehmen	Blister	20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 112, 120, 168 & 180
	Schering Health Care Ltd	Trivane	10 mg	Weichkapseln	Zum Einnehmen	Blister	20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 112, 120, 168 & 180
Spanien	The Brow, Burgess Hill, West Sussex, RH15 9NE, United Kingdom	Trivane	20 mg	Weichkapseln	Zum Einnehmen	Blister	20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 112, 120, 168 & 180
	Schering Health Care Ltd	Isotretinoin	5 mg	Weichkapseln	Zum Einnehmen	Blister	20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 112, 120, 168 & 180
	The Brow, Burgess Hill, West Sussex, RH15 9NE, United Kingdom	Isotretinoin	10 mg	Weichkapseln	Zum Einnehmen	Blister	20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 112, 120, 168 & 180
UK		Isotretinoin	20 mg	Weichkapseln	Zum Einnehmen	Blister	20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 112, 120, 168 & 180

ANHANG II

**WISSENSCHAFTLICHE SCHLUSSFOLGERUNGEN DER EMEA UND BEGRÜNDUNG
FÜR DIE ÄNDERUNG DER ZUSAMMENFASSUNG(EN) DER MERKMALE DER
ARZNEIMITTEL**

WISSENSCHAFTLICHE SCHLUSSFOLGERUNGEN

KOMPLETTE ZUSAMMENFASSUNG DER WISSENSCHAFTLICHEN BEURTEILUNG VON Isotretinoin / Lurantal / Trivane / Rexidal / Scheritonin (siehe Anhang I)

Isotretinoin (13-cis-Retinsäure) ist ein Retinoid und Vitamin-A-Derivat. Es wird zur systemischen Behandlung der Akne angewendet. Isotretinoin ist wie alle Retinoide teratogen und deshalb während der Schwangerschaft kontraindiziert, um kongenitale Defekte zu vermeiden.

Für Isotretinoin / Lurantal / Rexidal / Scheritonin / Trivane wurde eine Genehmigung für das Inverkehrbringen im Vereinigten Königreich erteilt, da es mit dem Originalpräparat Roaccutan der Firma Roche im Wesentlichen (generisch) identisch ist. Vor dem Abschluss eines Verfahrens der gegenseitigen Anerkennung (MRP) in allen EU-Mitgliedstaaten (außer Schweden) befasste Frankreich die EMEA mit der Begründung, dass das Schwangerschaftsverhütungsprogramm gemäß der im Rahmen des MRP vorgelegten Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels nicht akzeptabel sei, und verlangte Änderungen in verschiedenen Abschnitten der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. Zudem war Frankreich der Ansicht, dass eine PSUR-Berichterstattung in Abständen von 5 Jahren für Isotretinoin nicht akzeptabel sei.

Ausgehend von der Begründung des Verfahrens und den Fragen des CPMP schlug der Antragsteller ein Schwangerschaftsverhütungsprogramm und eine aktualisierte Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels vor.

▪ Qualitätsaspekte

Es wurden keine wesentlichen Fragen in Bezug auf die Qualität festgestellt, und die pharmazeutischen Angaben der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels wurden – mit Ausnahme der in den einzelnen Staaten einzufügenden Abschnitte – ergänzt.

▪ Wirksamkeitsaspekte

Während des Verfahrens wurden Belege beigebracht, dass keine Bedenken hinsichtlich der Bioäquivalenz mit dem Originalpräparat bestehen.

Die Wirksamkeit des Produktes ist erwiesen, doch der zu behandelnde Patientenkreis wurde in Frage gestellt.

Der CPMP stellte fest, dass sich die Begründung der Ersttherapie bei schwerer Akne nicht auf formgerechte klinische Studien stützte, sondern auf publizierte klinische Gutachten. In Anbetracht dessen, dass die Anwendungsgebiete dem Nutzen-Risiko-Profil von Isotretinoin in der vorgesehenen Patientengruppe entsprechen sollten, und angesichts des teratogenen Risikos und anderer schwerer Nebenwirkungen im Zusammenhang mit Isotretinoin empfahl der CPMP das folgende Anwendungsgebiet:

“Schwere Formen der Akne (wie z.B. Acne nodularis oder Acne conglobata oder Akne mit drohender bleibender Vernarbung), die gegen geeignete Standardtherapien mit systemischen Antibiotika und lokaler Therapie resistent sind.”

Bei Erwachsenen sollte die Therapie mit Isotretinoin in einer Dosis von 0,5 mg/kg täglich begonnen werden. Das Ansprechen auf die Therapie mit Isotretinoin und einige der Nebenwirkungen sind dosisabhängig und sind von Patient zu Patient verschieden. Dies erfordert eine individuelle Dosisanpassung während der Therapie. Bei den meisten Patienten liegt die Dosis im Bereich von 0,5-1,0 mg/kg täglich. Die Langzeitremissions- und -rezidivraten hängen enger mit der verabreichten Gesamtdosis als mit der Behandlungsdauer oder der Tagesdosis zusammen. Es hat sich gezeigt, dass über eine kumulative Behandlungsdosis von 120-150 mg/kg hinaus kein wesentlicher zusätzlicher Nutzen zu erwarten ist. Die Behandlungsdauer hängt von der jeweiligen Tagesdosis ab. Ein Behandlungszyklus von 16-24 Wochen reicht normalerweise aus, um eine Remission zu erreichen.

▪ Sicherheitsaspekte

Der wichtigste Sicherheitsaspekt bestand darin, auf der Basis des vom Antragsteller vorgeschlagenen Programms zur Schwangerschaftsverhütung die Empfehlung in der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels zu definieren, mit der sicher gestellt werden soll, dass gebärfähige Frauen nicht schwanger sind, wenn sie eine Therapie mit Isotretinoin beginnen, und während einer Therapie oder im Zeitraum von mindestens einem Monat nach Beendigung einer Therapie mit Isotretinoin nicht schwanger werden.

Diesbezüglich war der CPMP der folgenden Auffassung:

- Isotretinoin (oral) darf gebärfähigen Frauen nur unter strengen Empfängnisverhütungsmaßnahmen verordnet werden, die vom Schwangerschaftsverhütungsprogramm des Inhabers der Genehmigung für das Inverkehrbringen unterstützt werden. Dies gilt auch für Frauen, die gegenwärtig sexuell nicht aktiv sind, es sei denn, der Verordner ist der Ansicht, dass zwingende Gründe dafür sprechen, dass die Gefahr des Eintritts einer Schwangerschaft nicht besteht.
- Isotretinoin ist bei gebärfähigen Frauen kontraindiziert, es sei denn, dass die Patientin alle folgenden Bedingungen erfüllt:
 - Sie leidet unter einer schweren Akne (wie z.B. Acne nodularis oder Acne conglobata oder Akne mit drohender bleibender Vernarbung), die gegen geeignete Standardtherapien mit systemischen Antibiotika und lokaler Therapie resistent sind.
 - Sie versteht das teratogene Risiko.
 - Sie versteht die Notwendigkeit einer strengen monatlichen Verlaufskontrolle.
 - Sie versteht und akzeptiert die Notwendigkeit einer wirksamen ununterbrochenen Empfängnisverhütung ab 1 Monat vor Beginn der Behandlung, während der Dauer der Behandlung und 1 Monat nach Ende der Behandlung. Mindestens eine und vorzugsweise zwei sich ergänzende Formen der Kontrazeption einschließlich einer Barrierenmethode sollten angewendet werden.
 - Auch wenn sie eine Amenorrhoe hat, muss sie alle Ratschläge zur wirksamen Empfängnisverhütung einhalten.
 - Sie sollte fähig sein, wirksame empfängnisverhütende Maßnahmen einzuhalten.
 - Sie wird informiert und versteht die möglichen Folgen einer Schwangerschaft und die Notwendigkeit, rasch den Arzt zu konsultieren, wenn die Möglichkeit einer Schwangerschaft besteht.
 - Sie versteht die Notwendigkeit und akzeptiert die Durchführung von Schwangerschaftstests vor, während und 5 Wochen nach Ende der Behandlung.
 - Sie hat bestätigt, dass sie die Gefahren und die notwendigen Vorsichtsmaßnahmen im Zusammenhang mit der Anwendung von Isotretinoin verstanden hat.
- Isotretinoin sollte nur von oder unter der Aufsicht von Ärzten verordnet werden, die Erfahrung in der Anwendung von systemischen Retinoiden zur Behandlung der schweren Akne haben, die Risiken der Therapie mit Isotretinoin richtig einschätzen und sich der Notwendigkeit der regelmäßigen Überwachung bewusst sind.
- Alle Patienten, sowohl männliche als auch weibliche, sollten umfassende Patienteninformationen über das teratogene Risiko und die strengen Empfängnisverhütungsmaßnahmen erhalten.
- Um Verordner, Apotheker und Patienten dabei zu unterstützen, eine Isotretinoin-Exposition von Ungeborenen zu verhindern, wird der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen Aufklärungsmaterial zur Verfügung stellen, um die Warnungen vor der Teratogenität von Isotretinoin zu bekräftigen, Ratschläge zur Kontrazeption vor Beginn der Therapie zu geben und die Notwendigkeit von Schwangerschaftstests zu erläutern.
- Kontrazeption, Schwangerschaftstests und Nachbeobachtung sollten gemäß den speziellen Empfehlungen in der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels durchgeführt werden.

- Die Verordnung von Isotretinoin für gebärfähige Frauen sollte auf eine Behandlungsdauer von 30 Tagen beschränkt bleiben, und die Fortsetzung der Behandlung erfordert eine neue Verordnung. Im Idealfall sollten Schwangerschaftstests, das Ausstellen eines Rezepts und die Abgabe von Isotretinoin an ein und demselben Tag erfolgen. Die Abgabe von Isotretinoin sollte innerhalb von maximal 7 Tagen nach der Verordnung erfolgen.
- Die Patienten sollten angewiesen werden, das Arzneimittel auf keinen Fall anderen Personen zu geben und nicht verbrauchte Kapseln am Ende der Behandlung zur Apotheke zurückzubringen.
- Die Patienten sollten während der Therapie und für die Dauer von 1 Monat nach Absetzen von Isotretinoin aufgrund des potenziellen Risikos für den Fetus einer schwangeren Transfusionsempfängerin kein Blut spenden.
- Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen muss sich verpflichten, keine kostenlosen Präparatemuster abzugeben.

In Anbetracht dessen, dass die allgemeinen Grundsätze des Schwangerschaftsverhütungsprogramms in der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels darzulegen sind, aber die Einzelheiten den lokalen Regelungen angepasst werden müssen, verlangte der CPMP, dass der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen die Einzelheiten des Schwangerschaftsverhütungsprogramms mit den zuständigen nationalen Behörden vereinbart und dieses Programm national umsetzen muss. Diese Forderung ist im Anhang "Bedingungen für die Genehmigung für das Inverkehrbringen" des Gutachtens dargelegt.

Außerdem sind die regelmäßig aktualisierten Sicherheitsberichte (PSUR) während der ersten beiden Jahre nach Annahme der Entscheidung der Europäischen Kommission alle 6 Monate, in den darauf folgenden drei Jahren alljährlich und danach alle 5 Jahre vorzulegen. Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen wird aufgefordert, dem CPMP, dem Referenzmitgliedstaat und den betroffenen Mitgliedstaaten einen PSUR mit einem Bericht über sein Schwangerschaftsverhütungsprogramm und eine integrierte Bewertung von Schwangerschaftsrisiken und -ergebnissen vorzulegen. Der Bericht sollte Informationen über die Maßnahmen enthalten, die getroffen wurden, um die Wirksamkeit des Risikomanagement-Programms sicherzustellen und zu beurteilen. Auch nach Umstellung des PSUR-Zyklus auf 5 Jahre sollte der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen weiterhin alljährlich Berichte über das Risikomanagement-Programm vorlegen.

Der CPMP forderte außerdem, dass:

- das Unternehmen dem CPMP als Folgemaßnahme innerhalb von 2 Monaten nach dem CPMP-Gutachten eine Übersicht mit Vorschlägen für die Aktualisierung der Abschnitte über Warnhinweise und Nebenwirkungen in Bezug auf psychiatrische Störungen vorlegt.

Überlegungen zum Nutzen-Risiko-Verhältnis

Auf der Grundlage der vom Antragsteller eingereichten Unterlagen einschließlich des Vorschlags für die Implementierung eines Schwangerschaftsverhütungsprogramms und der innerhalb des Ausschusses geführten wissenschaftlichen Diskussion vertrat der CPMP die Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Isotretinoin / Lurantal / Rexidal / Scheritonin / Trivane für die vereinbarten Anwendungsgebiete positiv ist.

BEGRÜNDUNG FÜR DIE ÄNDERUNG DER ZUSAMMENFASSUNG(EN) DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

In Erwägung folgender Gründe:

- Gegenstand des Verfahrens war die Einigung auf eine Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittel im Hinblick auf das teratogene Risiko;

- die vom Antragsteller vorgeschlagene Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels wurde auf der Grundlage der eingereichten Unterlagen einschließlich des Vorschlags für ein Schwangerschaftsverhütungsprogramm und der wissenschaftlichen Erörterung im Ausschuss bewertet –

-

hat der CPMP die Erteilung der Genehmigung für das Inverkehrbringen nach Vornahme von Änderungen in der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels empfohlen. Die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels ist in Anhang III für Isotretinoin / Lurantal / Trivane / Rexidal / Scheritonin enthalten (siehe Anhang I).

ANHANG III

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

**ANMERKUNG: DIESE ZUSAMMENFASSUNG DER PRODUKTMERKMALE
ENTSPRICHT DER VERSION , DIE DER KOMMISSIONSENTSCHEIDUNG DIESES
WIDERSPRUCHSVERFAHRENS ANGEHÄNGT WURDE.**

**SIE WIRD ANSCHLIESSEND NICHT VON DER EMEA GEPFLEGT ODER
AKTUALISIERT, UND MAG DAHER NICHT DEM AKTUELLEN TEXT ENTSPRECHEN**

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

<Isotretinoin><Scheritonin><Rexidal><Lurantal><Trivane> <5 mg><10 mg><20 mg> Weichkapseln
(siehe Anhang 1, auf nationaler Ebene einzusetzen)

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

<Jede Weichkapsel enthält 5 mg Isotretinoin.>

<Jede Weichkapsel enthält 10 mg Isotretinoin.>

<Jede Weichkapsel enthält 20 mg Isotretinoin.>

Hilfsstoffe siehe unter 6.1.

(siehe Anhang 1, auf nationaler Ebene einzusetzen)

3. DARREICHUNGSFORM

Weichkapsel

<Jede Kapsel hat eine zweifarbige rotbraune und cremefarbene Hülle mit einer hellen gelborangen Füllung und ist auf einer Seite mit dem Logo „I5“ bedruckt.>

<Jede Kapsel hat eine rötlich-braune Hülle mit einer hellen gelborangen Füllung und ist auf einer Seite mit dem Logo „I10“ bedruckt.>

<Jede Kapsel hat eine zweifarbige, undurchsichtige rotbraune und cremefarbene Hülle mit einer hellen gelborangen Füllung und ist auf einer Seite mit dem Logo „I20“ bedruckt.>

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 ist.

4.2 Dosierung, Art und Dauer 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 Kontrollanforderungen oder unter Überwachung durch einen solchen Arzt verschrieben werden.

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

Erwachsene einschließlich Jugendlicher und älterer Menschen:

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 16-24 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 derselben 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 „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“).

Kinder

Isotretinoin ist nicht zur Behandlung von präpubertärer Akne indiziert und wird nicht für Patienten unter 12 Jahren empfohlen.

Patienten mit 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.

4.3 Gegenanzeigen

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

Isotretinoin ist bei Frauen im gebärfähigen Alter kontraindiziert, sofern nicht alle Bedingungen des Schwangerschaftsverhütungsprogramms erfüllt sind (siehe Abschnitt 4.4 „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“).

Isotretinoin ist außerdem kontraindiziert bei Patienten

- mit Leberinsuffizienz
- mit stark erhöhten Blutfettwerten
- mit Hypervitaminose A
- mit Überempfindlichkeit gegenüber Isotretinoin oder einem der Hilfsstoffe
- unter gleichzeitiger Behandlung mit Tetrazyklinen (siehe Abschnitt, 4.5 „Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen“)

4.4 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Schwangerschaftsverhütungsprogramm

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 „Anwendungsgebiete“).
- 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 werden, 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.

Weitere Vorsichtsmaßnahmen

Die Patienten müssen darauf hingewiesen werden, dieses Arzneimittel niemals an andere Personen weiterzugeben und ungenutzte Kapseln am Behandlungsende an ihren Apotheker zurückzugeben.

Die Patienten dürfen während und für 1 Monat nach Ende der Behandlung mit Isotretinoin kein Blut spenden, da ein mögliches Risiko für den Feten einer schwangeren Bluttransfusionsempfängerin besteht.

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 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 zur Verfügung zu stellen.

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

Psychische Störungen

Bei Patienten unter Behandlung mit Isotretinoin wurde über Depressionen, psychotische Symptome und selten Suizidversuche und Suizide berichtet (siehe Abschnitt 4.8 „Nebenwirkungen“). 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.

Funktionsstörungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

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 Wachsenthhaarung 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.

Den Patienten sollte angeraten werden, von Beginn der Behandlung an zur Hautpflege eine Feuchtigkeitsalbe 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 „Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen“). 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 „Nebenwirkungen“).

Knochenveränderungen, einschließlich vorzeitigem Epyphysenschluss, 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 Abschnitt 4.3 „Gegenanzeigen“ und 4.5 „Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen“). 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 „Dosierung, Art und Dauer der Anwendung“).

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 „Nebenwirkungen“). 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.

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 Abschnitt 4.3 „Gegenanzeigen“ und Abschnitt 4.4 „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“).

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

In der Schwangerschaft ist die Behandlung mit Isotretinoin absolut kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 „Gegenanzeigen“). Falls trotz dieser Vorsichtsmaßnahmen während der Behandlung mit Isotretinoin oder im folgenden Monat eine Schwangerschaft eintritt, besteht ein hohes Risiko einer sehr schweren und ersten Missbildung des Feten.

Zu den fetalen Missbildungen die mit einer Isotretinoin-Exposition assoziiert sind, zählen Missbildungen des Zentralnervensystems (Hydrozephalus, 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 hoch 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.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das 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 Abschnitt 4.4 „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“ und Abschnitt 4.8 „Nebenwirkungen“). 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.

4.8 Nebenwirkungen

Folgende Symptome sind die am häufigsten unter Isotretinoin berichteten unerwünschten Wirkungen: Trockenheit der Schleimhäute, z.B. der Lippen, Lippenentzündung, der Nasenschleimhaut, Nasenbluten, der Augen, Konjunktivitis, Trockenheit der Haut. 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.

<i>Infektionen:</i> Sehr selten ($\leq 1/10\ 000$)	Infektionen (der Haut und Schleimhäute) durch grampositive Bakterien
<i>Störungen des Blut- und Lymphsystems:</i> Sehr häufig ($\geq 1/10$) Häufig ($\geq 1/100, < 1/10$) Sehr selten ($\leq 1/10\ 000$)	Anämie, erhöhte Blutsenkungsgeschwindigkeit, Thrombozytopenie, Thrombozytose Neutropenie Lymphadenopathie
<i>Störungen des Immunsystems:</i> Selten ($\geq 1/10\ 000, < 1/1000$)	Allergische Hautreaktion, anaphylaktische Reaktionen, Überempfindlichkeit
<i>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen:</i> Sehr selten ($\leq 1/10\ 000$)	Diabetes mellitus, Hyperurikämie
<i>Psychische Störungen:</i> Selten ($\geq 1/10\ 000, < 1/1000$) Sehr selten ($\leq 1/10\ 000$)	Depression Verhaltensauffälligkeiten, psychotische Störungen, Suizidversuch, Suizid
<i>Störungen des Nervensystems:</i> Häufig ($\geq 1/100, < 1/10$) Sehr selten ($\leq 1/10\ 000$)	Kopfschmerzen Benigne intrakranielle Hypertension, Krämpfe, Schläfrigkeit
<i>Augenerkrankungen:</i> Sehr häufig ($\geq 1/10$) Sehr selten ($\leq 1/10\ 000$)	Blepharitis, Konjunktivitis, trockenes Auge, Augenreizung Verschwommensehen, Katarakt, Farbenblindheit (eingeschränktes Farbsehen), Kontaktlinsenunverträglichkeit, Hornhauttrübung, Nachtblindheit, Keratitis, Papillenödem (als Zeichen einer benignen intrakraniellen Hypertension), Photophobie
<i>Funktionsstörungen des Ohrs und Innenohrs:</i> Sehr selten ($\leq 1/10\ 000$)	Verschlechterung des Hörens
<i>Funktionsstörungen der Gefäße:</i> Sehr selten ($\leq 1/10\ 000$)	Vasculitis (z.B. Wegener-Granulomatose, allergische Vaskulitis)
<i>Respiratorische, thorakale und mediastinale Funktionsstörungen:</i> Häufig ($\geq 1/100, < 1/10$) Sehr selten ($\leq 1/10\ 000$)	Nasenbluten, Nasentrockenheit, Nasopharyngitis Bronchospasmus (insbesondere bei Patienten mit Asthma), Heiserkeit
<i>Gastrointestinale Beschwerden:</i> Sehr selten ($\leq 1/10\ 000$)	Kolitis, Ileitis, Trockenheit des Rachenraums, gastrointestinale Blutungen, hämorrhagische Diarrhöe und entzündliche Darmerkrankung, Übelkeit, Pankreatitis (siehe Abschnitt 4.4 „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“),
<i>Funktionsstörungen der Leber und der Galle:</i> Sehr häufig ($\geq 1/10$) Sehr selten ($\leq 1/10\ 000$)	Erhöhte Transaminasen (siehe Abschnitt 4.4 „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“) Hepatitis
<i>Funktionsstörungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:</i> Sehr häufig ($\geq 1/10$)	Lippenentzündung, Dermatitis, trockene Haut, lokale

Selten ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$) Sehr selten ($\leq 1/10\ 000$)	Exfoliation, Juckreiz, erythematöser Hautausschlag, Verletzlichkeit der Haut (Gefahr von Hautschäden durch Reibung) Alopezie Acne fulminans, Verschlimmerung (Aufflammen) der Akne, Erythem (im Gesicht), Exanthem, Haarveränderungen, Hirsutismus, Nageldystrophie, Nagelfälzentzündung, Photosensibilitätsreaktion, pyogenes Granulom, Hyperpigmentierung der Haut, vermehrtes Schwitzen
<i>Funktionsstörungen des Bewegungsapparates des Bindegewebes und der Knochen:</i> Sehr häufig ($\geq 1/10$) Sehr selten ($\leq 1/10\ 000$)	Arthralgie, Myalgie, Rückenschmerzen (insbesondere bei jugendlichen Patienten) Arthritis, Kalzinose (Kalzifizierung von Bändern und Sehnen), vorzeitiger Epiphysenschluss, Exostose, (Hyperostose), verminderte Knochendichte, Tendinitis
<i>Funktionsstörungen der Nieren und der ableitenden Harnwege:</i> Sehr selten ($\leq 1/10\ 000$)	Glomerulonephritis
<i>Allgemeine Störungen und Reaktionen an der Applikationsstelle:</i> Sehr selten ($\leq 1/10\ 000$)	Granulationsgewebe (vermehrte Bildung von), Unwohlsein
<i>Untersuchungen:</i> Sehr häufig ($\geq 1/10$) Häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$) Sehr selten ($\leq 1/10\ 000$)	Serumtriglyzeride erhöht, High-density-Lipoprotein vermindert Serumcholesterin erhöht, Blutglukose erhöht, Hämaturie Proteinurie Blutkreatininphosphokinase erhöht

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

4.9 Überdosierung

Isotretinoin ist ein Vitamin-A-Derivat. Obwohl die akute Toxizität von Isotretinoin gering ist, könnten bei versehentlicher Überdosierung Zeichen einer Hypervitaminose A auftreten. Manifestationen einer akuten Vitamin-A-Toxizität sind starke Kopfschmerzen, Übelkeit oder Erbrechen, Schläfrigkeit, Reizbarkeit und 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
ATC-Code: D10BA01

Wirkmechanismus

Isotretinoin ist ein Stereoisomer von all-trans-Retinolsäure (Tretinoin). Der genaue Wirkmechanismus 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 Talgdrüsenproduktion und einer histologisch 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 von 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 Besiedelung des Duktus hemmt.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Die Resorption von Isotretinoin aus dem Gastrointestinaltrakt ist variabel und dosislinear über den 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 in hohem Maße an Plasmaproteine, hauptsächlich Albumin (99,9%), gebunden. Das Verteilungsvolumen von Isotretinoin beim Menschen wurde nicht bestimmt, da Isotretinoin nicht als intravenöses Präparat für Anwendungen 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 von Vollblut.

Metabolismus

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 die Plasmaspiegel von Isotretinoin und Tretinoin hat). Weitere weniger wichtige Metaboliten umfassen Glukuronidkonjugate. Der Hauptmetabolit 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 – 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 im 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

Da Isotretinoin bei Patienten mit gestörter Leberfunktion kontraindiziert ist, liegen nur in beschränktem Maße Informationen zur Kinetik von Isotretinoin in dieser Patientenpopulation 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 orale Toxizität von Isotretinoin wurde in verschiedenen Tierspezies bestimmt. Die LD₅₀ liegt bei Kaninchen bei ca. 2000 mg/kg, bei Mäusen bei ca. 3000 mg/kg und bei Ratten über 4000 mg/kg.

Chronische Toxizität

Eine Langzeitstudie an Ratten über 2 Jahre (Isotretinoindosierung 2, 8 und 32 mg/kg/Tag) ergab Hinweise auf partiellen Haarausfall und erhöhte Plasmatriglyzeride in den höheren Dosierungsgruppen. Das Nebenwirkungsspektrum von Isotretinoin ähnelt beim Nager somit stark demjenigen von Vitamin A, schließt aber nicht die bei der Ratte mit Vitamin A beobachteten massiven Gewebe- und Organkalzifizierungen mit ein. Die mit Vitamin A beobachteten Leberzellveränderungen traten mit Isotretinoin nicht auf.

Alle beobachteten Nebenwirkungen des Hypervitaminose-A-Syndroms klangen nach Absetzen von Isotretinoin spontan wieder ab. Selbst Versuchstiere in schlechtem Allgemeinzustand hatten sich innerhalb von 1–2 Wochen weitgehend erholt.

Teratogenität

Wie bei anderen Vitamin-A-Derivaten wurde von Isotretinoin in Tierversuchen gezeigt, dass es teratogen und embryotoxisch ist.

Das teratogene Potenzial von Isotretinoin führt zu therapeutischen Konsequenzen für die Anwendung bei Frauen im gebärfähigen Alter (siehe Abschnitt 4.3 „Gegenanzeigen“, Abschnitt 4.4 „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“ und 4.6 „Schwangerschaft und Stillzeit“).

Fertilität

Isotretinoin beeinflusst in therapeutischen Dosen nicht die Zahl, Motilität und Morphologie von Spermata und gefährdet nicht die Bildung und Entwicklung des Embryos von Seiten des Mannes, der Isotretinoin nimmt.

Mutagenität

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Hilfsstoffe

<5 mg:

Kapselinhalt

Raffiniertes Sojabohnenöl

Gelbes Wachs

Hydriertes Pflanzenöl (aus Sojabohnenöl)

Kapselhülle

Glycerin
Gelatine
Gereinigtes Wasser
Eisen (III)-oxid (E172)
Eisenoxidhydrat (E172)
Titandioxid (E171)
(3-sn-Phosphatidyl)cholin
Mittelkettige Triglyceride

Schwarze Druckfarbe

Bestandteile der schwarzen Druckfarbe

Poly(phthalsäure-co-vinylacetat)
Eisen(II, III)-oxid (E172)
Macrogol 400
Propylenglycol
Ammoniumhydroxid (38%)>

<10 mg:

Kapselinhalt

Raffiniertes Sojabohnenöl
Gelbes Wachs
Hydriertes Pflanzenöl (aus Sojabohnenöl)

Kapselhülle

Glycerin
Gelatine
Gereinigtes Wasser
Eisen (III)-oxid (E172)
(3-sn-Phosphatidyl)cholin
Mittelkettige Triglyceride

Schwarze Druckfarbe

Bestandteile der schwarzen Druckfarbe.

Poly(phthalsäure-co-vinylacetat)
Eisen(II, III)-oxid (E172)
Macrogol 400
Propylenglycol
Ammoniumhydroxid (38%)>

<20 mg:

Kapselinhalt

Raffiniertes Sojabohnenöl
Gelbes Wachs
Hydriertes Pflanzenöl (aus Sojabohnenöl)

Kapselhülle

Glycerin
Gelatine
Gereinigtes Wasser
Eisen (III)-oxid (E172)
Eisenoxidhydrat (E172)
Titandioxid (E171)
(3-sn-Phosphatidyl)cholin

Mittelkettige Triglyceride

Schwarze Druckfarbe

Bestandteile der schwarzen Druckfarbe

Poly(phthalsäure-co-vinylacetat)

Eisen(II, III)-oxid (E172)

Macrogol 400

Propylenglycol

Ammoniumhydroxid (38%)>

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Lagerungshinweise

Nicht über 25 °C lagern. In der Originalverpackung aufbewahren. Das Behältnis fest verschlossen halten, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Tiefziehblister. Jeder Blister-Streifen besteht aus lichtundurchlässiger Dreischicht-Verbundfolie (PVC/PE/PVdC), versiegelt mit Aluminiumfolie.

Packungsgrößen zu 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 112, 120, 168 und 180. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Hinweise für die Handhabung und Entsorgung

Keine speziellen Hinweise.

7. PHARMAZEUTISCHER UNTERNEHMER

Schering Health Care Ltd

The Brow

Burgess Hill

West Sussex RH15 9NE

England

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

9. DATUM DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

10. STAND DER INFORMATION