

ANNEX I

**LISTE DER HANDELSNAMEN, DARREICHUNGSFORMEN, ARZNEIMITTELSTÄRKEN,
ART DER ANWENDUNG, NAMEN DER PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMER,
VERPACKUNGEN UND PACKUNGSGRÖSSEN IN DEN MITGLIEDSSTAATEN**

<u>Mitgliedsstaat</u>	<u>Pharmazeutischer Unternehmer</u>	<u>Erfundener Name</u>	<u>Stärke</u>	<u>Darreichungsform</u>	<u>Art der Anwendung</u>	<u>Verpackung</u>	<u>Packungs- größe</u>
Österreich	Roche Austria GmbH, Engelhorngasse 3, 1211 Wien	ROACCUTANE « Roche » ROACCUTANE « Roche »	10 mg 20 mg	Weichkapseln Weichkapseln	zum Einnehmen zum Einnehmen	Blister Blister	30, 100 30, 100
Belgien	N.V. Roche S.A. Rue Dantestraat 75, B-1070 Brussels Belgium	Roaccutane Roaccutane	10 mg 20 mg	Weichkapseln Weichkapseln	zum Einnehmen zum Einnehmen	Blister Blister	30, 60 30, 60
Dänemark	Hoffmann-La Roche & Co Basel, Schweiz	Roaccutan Roaccutan	10 mg 20 mg	Weichkapseln Weichkapseln	zum Einnehmen zum Einnehmen	Blister Blister	30, 50, 100 30, 50, 100
Finnland	Roche Oy Sinimäentie 10 A FIN-02630 Espoo/Esbo, Finland	Roaccutan Roaccutan	10 mg 20 mg	Weichkapseln Weichkapseln	zum Einnehmen zum Einnehmen	Blister Blister	100 100
Frankreich	Roche 52, boulevard du Parc 92521 Neuilly-sur-Seine Cedex, France	Roaccutane Roaccutane Roaccutane	5 mg 10 mg 20 mg	Weichkapseln Weichkapseln Weichkapseln	zum Einnehmen zum Einnehmen zum Einnehmen	Blister Blister Blister	30, 60 30, 60 30, 60
Deutschland	Hoffmann-La Roche AG, Emil-Barell-Straße 1,	Roaccutan	10 mg	Weichkapseln	zum Einnehmen	Blister	50

Griechenland	79639 Grenzach-Wyhlen	Roaccutan	20 mg	Weichkapseln	zum Einnehmen	Blister	50
	Roche Hellas S.A., Αλαμάνας 4 & Δελαφών, GR-151 25 Μαρούσι, Αττική, Greece	ROACCUTAN	10 mg	Weichkapseln	zum Einnehmen	Blister	30
		ROACCUTAN	20 mg	Weichkapseln	zum Einnehmen	Blister	30
Irland	Roche Products Limited P.O. Box 8 Welwyn Garden City Hertfordshire AL7 3AY, UK	Roaccutane	5 mg	Weichkapseln	zum Einnehmen	Blister	56, 60
		Roaccutane	20 mg	Weichkapseln	zum Einnehmen	braune Glasflaschen Blister	100 56, 60
		Roaccutane	20 mg	Weichkapseln	zum Einnehmen	braune Glasflaschen	100
Italien	ROCHE S.p.A. Piazza Durante 11 20131 Milano, Italy	ROACCUTAN	2.5 mg	Weichkapseln	zum Einnehmen	Blister	30
		ROACCUTAN	10 mg	Weichkapseln	zum Einnehmen	Blister	30
		ROACCUTAN	20 mg	Weichkapseln	zum Einnehmen	Blister	30
Luxemburg	N.V. Roche S.A. Rue Dantestraat 75, B-1070 Brussels Belgium	Roaccutane	10 mg	Weichkapseln	zum Einnehmen	Blister	30, 60
		Roaccutane	20 mg	Weichkapseln	zum Einnehmen	Blister	30, 60
Portugal	Roche Farmacêutica Química, Lda. Estrada Nacional 249-1, 2720-413 Amadora, Portugal	Roaccutan	10 mg	Weichkapseln	zum Einnehmen	Blister	20, 50
		Roaccutan	20 mg	Weichkapseln	zum Einnehmen	Blister	20, 50

Spanien	Roche Farma S.A., c/ Josefa Valcárcel, n° 42, 28027 Madrid, Spain	Roacutan	10 mg	Weichkapseln	zum Einnehmen	Blister	50
		Roacutan	20 mg	Weichkapseln	zum Einnehmen	Blister	50
Niederlande	Roche Nederland B.V., Nijverheidsweg 38, 3641 RR Mijdrecht, Nederland	Roaccutane	10 mg	Weichkapseln	zum Einnehmen	Blister	30
		Roaccutane	20 mg	Weichkapseln	zum Einnehmen	Blister	30
Vereinigtes Königreich	Roche Products Limited 40 Broadwater Road Welwyn Garden City Hertfordshire AL7 3AY, UK	Roaccutane	5 mg	Weichkapseln	zum Einnehmen	Blister	56,60
		Roaccutane	20 mg	Weichkapseln	zum Einnehmen	braune Glasflaschen Blister	100 56,60
						braune Glasflaschen	100

<u>Mitgliedsstaat</u>	<u>Pharmazeutischer Unternehmer</u>	<u>Erfundener Name</u>	<u>Stärke</u>	<u>Darreichungsform</u>	<u>Art der Anwendung</u>	<u>Verpackung</u>	<u>Packungs- größe</u>
Island	F. Hoffmann La-Roche Ltd. Postfach CH-4002 Basel	Roaccutan	10 mg	Weichkapseln	zum Einnehmen	Blister	50
		Roaccutan	20 mg	Weichkapseln	zum Einnehmen	Blister	50

ANHANG II

**WISSENSCHAFTLICHE SCHLUSSFOLGERUNGEN DER EMEA UND BEGRÜNDUNG
FÜR DIE ÄNDERUNG DER ZUSAMMENFASSUNGEN DER MERKMALE DER
ARZNEIMITTEL**

WISSENSCHAFTLICHE SCHLUSSFOLGERUNGEN

KOMPLETTE ZUSAMMENFASSUNG DER WISSENSCHAFTLICHEN BEURTEILUNG VON ROACCUTAN UND VERBUNDENEN NAMEN (siehe Anhang I)

Isotretinoin (13-cis-Retinsäure), der wirksame Bestandteil von Roaccutan, ist ein Retinoid und Vitamin-A-Derivat. Roaccutan-Kapseln sind eine orale Darreichungsform von Isotretinoin, die zur systemischen Behandlung der Akne angewendet wird. Isotretinoin ist wie alle Retinoide teratogen und deshalb während der Schwangerschaft kontraindiziert, um kongenitale Defekte zu vermeiden.

Roaccutan wurde ab 1983 in EU-Mitgliedstaaten registriert (außer in Schweden [und Norwegen], wo das Produkt gemäß einer Sonderzulassung erhältlich ist). Die Begründung für das Verfahren gemäß Artikel 30 für Roaccutan war die Tatsache, dass Roaccutan aufgrund von abweichenden nationalen Entscheidungen nicht in allen Mitgliedstaaten dieselbe Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SPC) hat.

Die wichtigsten Abschnitte, die harmonisiert werden mussten, waren die Abschnitte Anwendungsgebiete, Dosierung, Art und Dauer der Anwendung, Gegenanzeigen, Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung und Nebenwirkungen.

Aufgrund des hohen Risikos kongenitaler Defekte schlug der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen ein harmonisiertes Risikomanagement-Programm vor, um sicherzustellen, dass gebärfähige Frauen nicht schwanger sind, wenn sie eine Therapie mit Roaccutan beginnen, und während oder im Zeitraum von mindestens einem Monat nach einer Therapie mit Roaccutan nicht schwanger werden.

▪ Qualitätsaspekte

Es wurden keine wesentlichen Qualitätsprobleme festgestellt, und die pharmazeutischen Angaben der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SPC) wurden mit Ausnahme der Abschnitte harmonisiert, die von den Mitgliedstaaten bei der Implementierung der harmonisierten Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels landesabhängig eingefügt werden müssen.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen wurde aufgefordert, zu den verschiedenen Stärken und Packungsgrößen, die erhältlich sind, im Hinblick auf das Risikomanagement-Programm Stellung zu nehmen. Die Entscheidung über die künftig in der EU erhältlichen Stärken und Packungsgrößen hängt unmittelbar von dem letztendlich vereinbarten Risikomanagement-Programm ab. Dies kann in einem zweiten Schritt nach dem gegenwärtigen Harmonisierungsverfahren erfolgen.

▪ Wirksamkeitsaspekte

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 Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen vorgeschlagenen harmonisierten Programms zur Schwangerschaftsverhütung die Empfehlungen in der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels zu definieren, die sicherstellen sollen, dass gebärfähige Frauen nicht schwanger sind, wenn sie eine Therapie mit Isotretinoin beginnen, und während oder im Zeitraum von mindestens einem Monat nach einer Therapie mit Isotretinoin nicht schwanger werden.

Diesbezüglich war der CPMP der folgenden Auffassung:

- Isotretinoin (oral) sollte 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 darauf hindeuten, dass kein Schwangerschaftsrisiko 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 Periodic Safety Update Reports (PSUR, regelmäßig aktualisierte Sicherheitsberichte) jährlich vorzulegen. Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen sollte dem CPMP, dem Referenzmitgliedstaat und den betroffenen Mitgliedstaaten in den ersten 2 Jahren nach der Annahme des Beschlusses der Europäischen Kommission halbjährlich und danach jährlich eine Schwangerschaftsübersicht einschließlich eines Berichts über sein Schwangerschaftsverhütungsprogramm und einer integrierten Beurteilung von Schwangerschaftsexpositionen und -ergebnissen vorlegen. Der Bericht sollte Informationen über die Maßnahmen enthalten, die getroffen wurden, um die Wirksamkeit des Schwangerschaftsverhütungsprogramms sicherzustellen und zu beurteilen.

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 psychiatrische Störungen unter Warnhinweisen und Nebenwirkungen vorlegt;
- im Rahmen der Beurteilung des Periodic Safety Update Reports (PSUR) der Referenzmitgliedstaat die folgenden Nebenwirkungen überprüfen sollte: Augenbeschwerden, Flushing, Blutergüsse, Menstruationsunregelmäßigkeiten, Palpitationen und Tachykardie sowie eventuelle Anzeichen einer Wechselwirkung mit Carbamazepin.

Alle Teile der Abschnitte 4 und 5 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels sind im Zuge des Verfahrens harmonisiert worden.

Nutzen-Risiko-Erwägungen

Auf der Grundlage der vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen 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 Roaccutan (und verbundenen Namen) für die vereinbarten Anwendungsgebiete positiv ist.

BEGRÜNDUNG DER ÄNDERUNG DER ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

In Erwägung folgender Gründe:

- Gegenstand des Verfahrens war die Harmonisierung der Zusammenfassungen der Merkmale des Arzneimittels,
- die von den Inhabern der Genehmigungen für das Inverkehrbringen 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 eingeschätzt –

hat der CPMP die Änderung der Genehmigungen für das Inverkehrbringen empfohlen, für welche die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels in Anhang III für Roaccutan und verbundene Namen dargelegt ist (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

<Roaccutan und beigeordnete Namen> <2,5 mg><5 mg><10 mg><20 mg>Weichkapseln

(Siehe Anlage I – National zu implementieren)

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Weichkapsel enthält <2,5 mg><5 mg><10 mg><20 mg> Isotretinoin

(Siehe Anlage I – National zu implementieren)

Hilfsstoffe siehe unter 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Weichkapseln

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

Isotretinoin 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 Isotretinoin-Therapie sollte mit einer Dosis von 0,5 mg/kg pro Tag begonnen werden. Das therapeutische Ansprechen auf Isotretinoin 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

Isotretinoin 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

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

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

Isotretinoin 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

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

- Sie leidet an schwerer Akne (wie Akne nodularis oder Akne conglobata oder an einer Akne bei der das Risiko einer dauerhaften Narbenbildung besteht), welche sich gegenüber adäquaten Standardtherapiezyklen mit systemischen Antibiotika und topischer Therapie als resistent erwiesen hat (siehe Abschnitt 4.1 „Anwendungsgebiete“).
- Sie versteht das teratogene Risiko.
- Sie versteht die Notwendigkeit einer strengen Überwachung auf einer monatlichen Basis.
- Sie versteht 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 Barriere Methode, 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 Isotretinoin verbunden sind, verstanden hat.

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

Der verschreibende Arzt muss sicherstellen, dass:

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

Empfängnisverhütung

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

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

Schwangerschaftstests

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

Vor Behandlungsbeginn

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 Isotretinoin beginnt.

Kontrolluntersuchungen

Kontrolluntersuchungen müssen in Intervallen von 28 Tagen festgesetzt werden. Auf der Basis lokaler Gepflogenheiten, welche die sexuelle Aktivität der Patientin und die Menstruationsanamnese (abnormale Menstruationen, Ausfall von Perioden, 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 Schwangerschaftstests 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 Abgabeeschränkungen

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

Männliche Patienten

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

Zusätzliche Vorsichtsmaßnahmen

Die Patienten müssen dazu angehalten werden, das Arzneimittel niemals an andere Personen weiterzugeben und nicht benötigte Kapseln am Ende der Behandlung an ihren Apotheker zurückzugeben.

Aufgrund des potentiellen Risikos für den Fötus einer schwangeren Frau, welche eine Transfusion erhält, dürfen Patienten während der Behandlung mit Isotretinoin und für 1 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, welche mit Isotretinoin behandelt wurden, wurde über Depressionen, psychotische Symptome und, selten, Suizidversuche und Suizide (siehe Abschnitt 4.8 „Nebenwirkungen“) berichtet. Besondere Aufmerksamkeit ist bei Patienten mit einer Depression in der Anamnese nötig und alle Patienten müssen auf Anzeichen einer Depression überwacht und wenn nötig einer angemessenen Behandlung zugeführt werden. Möglicherweise reicht ein Abbruch der Isotretinoin-Therapie nicht aus, um die Symptome zu lindern und daher kann eine weitere psychiatrische oder psychologische Untersuchung notwendig sein.

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 Isotretinoin und für mindestens 5 – 6 Monate nach dem Ende der Behandlung vermieden werden. Aufgrund des Risikos des Abrisses der Epidermis muss eine Wachsepilation bei Patienten, welche mit Isotretinoin behandelt werden, während eines Zeitraums von mindestens 6 Monaten nach der Behandlung vermieden werden.

Da lokale Irritationen zunehmen könnten, muss die gleichzeitige Anwendung von Isotretinoin 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 Isotretinoin-Therapie 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 Isotretinoin 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

Niereninsuffizienz und Nierenversagen beeinträchtigen die Pharmakokinetik von Isotretinoin nicht. Daher kann Isotretinoin an Patienten mit Niereninsuffizienz gegeben werden. Es ist jedoch ratsam, dass die Patienten mit einer 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 Isotretinoin-Behandlung abgebrochen werden. Werte, die 800 mg/dl oder 9 mmol/l überschreiten, sind manchmal mit einer akuten Pankreatitis, die tödlich verlaufen kann, verbunden.

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 Isotretinoin unverzüglich absetzen.

Allergische Reaktionen

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

Hochrisikopatienten

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

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

Zu den fetalen Missbildungen die mit einer Isotretinoin-Exposition in Zusammenhang stehen, gehören Fehlbildungen des Zentralnervensystems (Hydrozephalus, Missbildungen/Fehlbildungen des Kleinhirns, Microcephalus), Dismorphie 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 Isotretinoin behandelt wird, zu einer Schwangerschaft kommt, muss die Behandlung abgebrochen werden und die Patientin muss zur Abklärung und Beratung an einen Teratologen oder an einen Arzt mit Erfahrung in Teratologie, überwiesen werden.

Stillzeit

Isotretinoin ist stark lipophil, daher ist der Übergang von Isotretinoin in die menschliche Milch sehr wahrscheinlich. Aufgrund der möglichen Nebenwirkungen bei der Mutter und dem exponierten Kind ist die Anwendung von Isotretinoin bei stillenden Müttern kontraindiziert.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen

Eine Reihe von Fälle 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 auftraten, 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.

<i>Infektionen:</i>	
Sehr selten ($\leq 1/10\ 000$):	Infektion (mukokutan) mit grampositiven Bakterien
<i>Störungen des Blut- und Lymphsystems:</i>	
Sehr häufig ($\geq 1/10$):	Anämie, erhöhte Sedimentationsrate der roten Blutkörperchen, Thrombozytopenie, Thrombozytose
Häufig ($\geq 1/100, < 1/10$):	Neutropenie
Sehr selten ($\leq 1/10\ 000$):	Lymphadenopathie
<i>Störungen des Immunsystems:</i>	
Selten ($\geq 1/10\ 000, < 1/1000$):	Allergische Hautreaktionen, anaphylaktische Reaktionen, Hypersensitivität
<i>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen:</i>	
Sehr selten ($\leq 1/10\ 000$):	Diabetes mellitus, Hyperurikämie

<i>Psychische Störungen:</i>	
Selten ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$):	Depression
Sehr selten ($\leq 1/10\ 000$):	Verhaltensauffälligkeiten, psychotische Störungen, Suizidversuch, Suizid
<i>Störungen des Nervensystems:</i>	
Häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$):	Kopfschmerzen
Sehr selten ($\leq 1/10\ 000$):	Benigne Erhöhung des Schädelinnendrucks, Konvulsionen, Schläfrigkeit
<i>Augenleiden:</i>	
Sehr häufig ($\geq 1/10$):	Blepharitis, Konjunktivitis, trockenes Auge, Augenirritation,
Sehr selten ($\leq 1/10\ 000$):	Verschwommenes Sehen, Katarakt, Farbenblindheit (vermindertes Farbsehen), Kontaktlinsenintoleranz, Hornhauttrübung, vermindertes Nachtsehen, Keratitis, Papillenödem (als Zeichen einer benignen Erhöhung des Schädelinnendrucks), Photophobie
<i>Funktionsstörungen des Ohrs und des Innenohrs:</i>	
Sehr selten ($\leq 1/10\ 000$):	Verschlechterung des Hörens
<i>Funktionsstörungen der Gefäße:</i>	
Sehr selten ($\leq 1/10\ 000$):	Vaskulitis (z.B. Wegener'sche Granulomatose, allergische Vaskulitis)
<i>Respiratorische, thorakale und mediastinale Funktionsstörungen</i>	
Häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$):	Epistaxis, Nasentrockenheit, Nasopharyngitis
Sehr selten ($\leq 1/10\ 000$):	Bronchospasmus (vor allem bei Patienten mit Asthma), Heiserkeit
<i>Gastrointestinale Beschwerden:</i>	
Sehr selten ($\leq 1/10\ 000$):	Kolitis, Ileitis, trockener Rachen, gastrointestinale Blutungen, blutiger Durchfall und entzündliche Darmerkrankung, Übelkeit, Pankreatitis, (siehe Abschnitt 4.4 „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“)
<i>Funktionsstörungen der Leber und der Galle:</i>	
Sehr häufig ($\geq 1/10$):	Erhöhte Transaminasen (siehe Abschnitt 4.4 „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“)
Sehr selten ($\leq 1/10\ 000$):	Hepatitis
<i>Funktionsstörungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:</i>	
Sehr häufig ($\geq 1/10$):	Cheilitis, Dermatitis, trockene Haut, lokalisierte Exfoliation, Pruritus, erythematöser Hautausschlag, Hautverletzlichkeit (Risiko von Schürfwunden)
Selten ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$):	Alopezie
Sehr selten ($\leq 1/10\ 000$):	Akne fulminans, Verschlimmerung der Akne (Aufblammen der Akne), Erythem (im Gesicht), Exanthem, Veränderungen der Haare, Hirsutismus, Nageldystrophie, Paronychie, Photosensibilitätsreaktion, pyogenes Granulom, Hyperpigmentierung der Haut, vermehrtes Schwitzen
<i>Funktionsstörungen des Bewegungsapparates, des Bindegewebes und der Knochen:</i>	
Sehr häufig ($\geq 1/10$):	Arthralgie, Myalgie, Rückenschmerzen (vor allem bei jugendlichen Patienten)
Sehr selten ($\leq 1/10\ 000$):	Arthritis, Verkalkung (Kalzifikation von Bändern und Sehnen), vorzeitiger Schluss der Knochenwachstumsfugen, Exostosen (Hyperostose), verminderte Knochendichte, Tendinitis
<i>Funktionsstörungen der Nieren und 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), Unwohlsein

Untersuchungen:

Sehr häufig ($\geq 1/10$):	Erhöhung der Triglyzeride im Blut, Verminderung der Lipoproteine hoher Dichte (HDL)
Häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$):	Erhöhung des Cholesterins im Blut, Erhöhung der Blutglukose, Hämaturie, Proteinurie
Sehr selten ($\leq 1/10\ 000$):	Erhöhung der Creatinphosphokinase im Blut

Die Inzidenz 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 Komodos und eventuell 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 Nüchtereinnahme 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 LD₅₀ 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

(Siehe Anlage I – National zu implementieren)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

<3 Jahre><26 Monate>

(National zu implementieren)

6.4 Besondere Lagerungshinweise

Nicht über 25 °C lagern.

<Die Kapseln in den Blistern und die Blister in der Faltschachtel aufbewahren, um den Inhalt vor Licht und Feuchtigkeit zu schützen.>

(Siehe Anlage I – National zu implementieren)

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

(Siehe Anlage I – National zu implementieren)

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Hinweise für die Handhabung <und Entsorgung>

Keine speziellen Hinweise.

7. PHARMAZEUTISCHER UNTERNEHMER

(Siehe Anlage I – National zu implementieren)

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

9. DATUM DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

10. STAND DER INFORMATI