

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Aknenormin® 10 mg Weichkapseln

Aknenormin® 20 mg Weichkapseln

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Aknenormin 10 mg Weichkapseln: Jede Weichkapsel enthält 10 mg Isotretinoin

Aknenormin 20 mg Weichkapseln: Jede Weichkapsel enthält 20 mg Isotretinoin

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Weichkapsel

Aknenormin 10 mg:

Hell violette längliche Weichgelatine kapsel, die mit einer gelb/orangen undurchsichtigen zähen Flüssigkeit gefüllt ist.

Aknenormin 20 mg:

Kastanienbraune längliche Weichgelatine kapsel, die mit einer gelb/orangen undurchsichtigen zähen Flüssigkeit gefüllt ist.

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 und Art der Anwendung

Isotretinoin darf nur von einem in der Anwendung von systemischen Retinoiden zur Behandlung von schwerer Akne erfahrenen Arzt mit vollständiger Kenntnis der Risiken einer Isotretinointherapie und der 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 eng 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 „Besondere 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 „Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit“).

Isotretinoin ist bei Frauen im gebärfähigen Alter kontraindiziert, sofern nicht alle Bedingungen des Schwangerschaftsverhütungsprogramms erfüllt sind (siehe Abschnitt 4.4 „Besondere 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, Sojaöl, Soja oder Erdnuss oder einen der sonstigen Bestandteile
- unter gleichzeitiger Behandlung mit Tetracyklinen (siehe Abschnitt, 4.5 „Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen“)

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung Schwangerschaftsverhütungsprogramm

Dieses Arzneimittel ist TERATOGEN

Isotretinoin ist bei Frauen im gebärfähigen Alter kontraindiziert, sofern nicht alle folgen-

den 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

Aknenormin® Weichkapseln



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 Barriermethode, 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 mE./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

Die verfügbaren Daten lassen darauf schließen, dass das Niveau der Exposition der Mutter durch den Samen und die Samenflüssigkeit von Patienten, die Isotretinoin erhalten, kein ausreichendes Ausmaß erreicht, um mit einer teratogenen Wirkung von Isotretinoin in Zusammenhang gebracht zu werden.

Männliche Patienten müssen 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 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.

Psychiatrische Erkrankungen

Bei Patienten unter Behandlung mit Isotretinoin wurde über Depressionen, Verschlimmerung bestehender Depressionen, Angstgefühle, Hang zu Aggressivität, Stimmungsschwankungen, psychotische Symptome und sehr selten über Suizidgedanken, Suizidversuche und Suizide berichtet (siehe Abschnitt 4.8 „Nebenwirkungen“). Besonders Vorsicht ist bei Patienten mit anamnes-

tisch bekannter Depression geboten, und alle Patienten müssen auf Zeichen von Depression überwacht werden und wenn nötig einer geeigneten Behandlung zugeführt werden. Der Abbruch der Isotretinoinbehandlung kann jedoch unzureichend sein, um die Symptome zu lindern, daher kann eine weitere psychiatrische oder psychologische Abklärung erforderlich sein.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

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.

Nach der Markteinführung wurden in Zusammenhang mit der Anwendung von Isotretinoin Fälle von schweren Hautreaktionen wie Erythema exsudativum multiforme (EEM), Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) und Toxisch epidermale Nekrolyse (TEN) berichtet. Da die Abgrenzung dieser Krankheitsbilder von anderen Hautreaktionen unter Isotretinoin (s. Abschnitt 4.8) schwierig sein kann, sollten die Patienten bezüglich möglicher Anzeichen und Symptome beraten und engmaschig auf schwere Hautreaktionen untersucht werden. Wenn der Verdacht auf eine schwere Hautreaktion besteht, soll Isotretinoin abgesetzt werden.

Den Patienten sollte angeraten werden, von Beginn der Behandlung an zur Hautpflege eine Feuchtigkeitssalbe oder -creme und einen Lippenbalsam zu verwenden, da Isotretinoin voraussichtlich die Haut und Lippen austrocknet.

Augenerkrankungen

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 die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen“). Patienten, die Sehstörungen erleiden, sollten zu einer augenärztlichen Untersuchung überwiesen werden. Es kann notwendig sein, Isotretinoin abzusetzen.

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Es wurde über Myalgien, Arthralgien und erhöhte Serumkreatinphosphokinasewerte bei Patienten unter Isotretinoin berichtet, insbesondere bei solchen, die erheblichen körperlichen Anstrengungen ausgesetzt sind. Deutlich erhöhte Kreatinphosphokinase-Werte können auf eine Rhabdomyolyse hindeuten (siehe Abschnitt 4.8 „Nebenwirkungen“).

Da Aknenormin einen synergistischen Effekt auf die Kreatinphosphokinase zu haben scheint, muss insbesondere bei Patienten mit intensiver sportlicher Betätigung das Risiko einer Rhabdomyolyse bedacht werden. Warnsymptome können Muskelschmerzen, dunkler Urin und Schwäche sein. Intensive sportliche Betätigung sollte daher unter der Einnahme von Aknenormin vermieden werden, um das Risiko unerwünschter Wirkungen im Bereich der Muskulatur zu vermeiden. Ärzte sollten zurückhaltend mit der Verschreibung von Aknenormin bei Patienten sein, die gleichzeitig potentiell myotoxische Substanzen wie Statine, Glukokortikosteroide, Kolchizin oder Penicillin einnehmen oder bei denen ein ausgeprägter Alkoholkonsum vorliegt.

Bei Patienten mit einem erhöhten Risiko von unerwünschten Wirkungen im Bereich der Muskulatur, sollten die Kreatinphosphokinase-Werte im Rahmen der Routine-Blutuntersuchung kontrolliert werden. Bei sportlicher Betätigung sollte die Blutentnahme in engem zeitlichen Zusammenhang nach der sportlichen Betätigung durchgeführt werden. Bei deutlichen Erhöhungen der Kreatinphosphokinase sollte Aknenormin abgesetzt werden.

Knochenveränderungen, einschließlich vorzeitigem Epiphysenschluss, Hyperostose und Verkalkung von Sehnen und Bändern wurden nach mehrjähriger Anwendung in sehr hohen Dosen zur Behandlung von Keratinisationsstörungen beobachtet. Die Dosierungsniveaus, Behandlungsdauer und kumulative Gesamtdosis lagen bei diesen Patienten generell weit über den Empfehlungen zur Behandlung von Akne.

Benigne intrakranielle Hypertension

Es wurde über Fälle von benigner intrakranieller Hypertension berichtet, in einigen Fällen wurden gleichzeitig Tetrazykline angewandt (siehe 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 intrakra-

niellen Hypertension kommt, müssen die Isotretinoinbehandlung unverzüglich abbrechen.

Leber- und Gallenerkrankungen

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.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Isotretinoin wurde mit entzündlichen Darm-erkrankungen (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 gemel-

det. Schwere allergische Reaktionen erfordern ein Absetzen der Behandlung und eine sorgfältige Überwachung.

Fructose-Intoleranz

Aknenormin enthält Sorbitol. Patienten mit der seltenen hereditären Fructose-Intoleranz sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

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.

Informationen über bestimmte Bestandteile

Sojaöl kann in seltenen Fällen zu schweren allergischen Reaktionen führen.

Ponceau Rot (E 124) kann allergische Reaktionen einschließlich Asthma hervorrufen. Die Allergie tritt häufiger bei Personen auf, die auf Acetylsalicylsäure allergisch reagieren.

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 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“).

4.6 Fertilität, 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), Gesicht deformität, 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.

Aknenormin® Weichkapseln



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 die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Unter der Behandlung mit Isotretinoin trat in einer Reihe von Fällen Nachtblindheit auf, die sich in seltenen Fällen auch nach der Behandlung nicht normalisiert hat (siehe Abschnitt 4.4 „Besondere 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, Trockenheit der Nasenschleimhaut, Nasenbluten, Trockenheit 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.

Infektionen und parasitäre Erkrankungen:

Sehr selten ($< 1/10.000$):
Infektionen (der Haut und Schleimhäute) durch grampositive Bakterien

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems:

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

Häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$):
Neutropenie

Sehr selten ($< 1/10.000$):
Lymphadenopathie

Erkrankungen des Immunsystems:

Selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$):
Allergische Hautreaktionen, anaphylaktische Reaktionen, Überempfindlichkeit

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen:

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

Psychiatrische Erkrankungen:

Selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$):
Depression, Verschlummerung bestehender Depressionen, Hang zu Aggressivität, Angstgefühle, Stimmungsschwankungen

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

Erkrankungen des Nervensystems:

Häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$):
Kopfschmerzen

Sehr selten ($< 1/10.000$):
Benigne intrakranielle Hypertension, Krämpfe, Schläfrigkeit

Augenerkrankungen:

Sehr häufig ($\geq 1/10$):
Blepharitis, Konjunktivitis, trockenes Auge, Augenreizung

Sehr selten ($< 1/10.000$):
Verschwommensehen, Katarakt, Farbenblindheit (eingeschränktes Farbsehen), Kontaktlinsenunverträglichkeit, Hornhauttrübung, Nachtblindheit, Keratitis, Papillenödem (als Zeichen einer benignen intrakraniellen Hypertension), Photophobie

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths:

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

Gefäßerkrankungen:

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

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums:

Häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$):
Nasenbluten, Nasentrockenheit, Nasopharyngitis

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

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:

Sehr selten ($< 1/10.000$):
Kolitis, Ileitis, Trockenheit des Rachenraums, gastrointestinale Blutungen, hämorrhagische Diarrhöe und entzündliche Darmkrankung, Übelkeit, Pankreatitis (siehe Abschnitt 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“)

Leber- und Gallenerkrankungen:

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

Sehr selten ($< 1/10.000$):
Hepatitis

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:

Sehr häufig ($\geq 1/10$):
Lippenentzündung, Dermatitis, trockene Haut, lokale Exfoliation, Juckreiz, erythematöser Hautausschlag, Verletzlichkeit der Haut (Gefahr von Hautschäden durch Reibung)

Selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$):
Alopezie

Sehr selten ($< 1/10.000$):

Acne fulminans, Verschlummerung (Aufblammen) der Akne, Erythem (im Gesicht), Exanthem, Haarveränderungen, Hirsutismus, Nageldystrophie, Nagelfalzentzündungen, Photosensibilisierungsreaktion, pyogenes Granulom, Hyperpigmentierung der Haut, vermehrtes Schwitzen

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

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen:

Sehr häufig ($\geq 1/10$):
Arthralgie, Myalgie, Rückenschmerzen (insbesondere bei jugendlichen Patienten)

Sehr selten ($< 1/10.000$):
Arthritis, Kalzinose (Kalzifizierung von Bändern und Sehnen), vorzeitiger Epiphysenschluss, Exostose (Hyperostose), verminderte Knochendichte, Tendinitis

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar):
Rhabdomyolyse

Erkrankungen der Nieren und Harnwege:

Sehr selten ($< 1/10.000$):
Glomerulonephritis

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort:

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

Untersuchungen:

Sehr häufig ($\geq 1/10$):
Erhöhung der Triglyceride im Blut, High-density-Lipoprotein vermindert

Häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$):
Erhöhung des Cholesterins im Blut, Blutglucose erhöht, Hämaturie, Proteinurie

Sehr selten ($< 1/10.000$):
Blutkreatinphosphokinase erhöht

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

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Webseite: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Isotretinoin ist ein Vitamin-A-Derivat. Obwohl die akute Toxizität von Isotretinoin gering ist, können bei versehentlicher Überdosierung Zeichen einer Hypervitaminose A auftreten. Manifestationen einer akuten Vitamin-A-Toxizität sind starke Kopfschmerzen, Übelkeit

oder Erbrechen, Schläfrigkeit, Reizbarkeit oder Juckreiz. Zeichen und Symptome von versehentlicher oder bewusster Überdosierung mit Isotretinoin dürften ähnlich sein. Von diesen Symptomen ist zu erwarten, dass sie reversibel sind und ohne die Notwendigkeit einer Behandlung abklingen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Aknemittel zur systemischen Anwendung

ATC Code: D10BA01

Wirkmechanismus

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

Des Weiteren wurde ein entzündungshemmender Effekt von Isotretinoin auf die Haut festgestellt.

Wirksamkeit

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Die Resorption von Isotretinoin aus dem Gastrointestinaltrakt ist variabel und dosisnah 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 im hohen Maße an Plasmaproteine, hauptsächlich Albumin (99,9%), gebunden. Das Verteilungsvolumen von Isotretinoin beim Menschen wurde nicht bestimmt, da Isotretinoin nicht als intravenöses Präparat für die Anwendung bei Menschen verfügbar ist. Es liegen kaum Informationen zur Verteilung von Isotretinoin ins menschliche Gewebe vor. Die Konzentrationen von Isotretinoin in der Epidermis sind nur halb so hoch wie diejenigen im Serum. Aufgrund

geringer Penetration von Isotretinoin in die roten Blutkörperchen sind die Plasmakonzentrationen von Isotretinoin ca. 1,7 mal so hoch wie diejenigen 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 den 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 Isotretinoinosis durch Isomerisierung verstoffwechselt werden.

Der enterohepische Kreislauf spielt möglicherweise eine erhebliche Rolle bei der Pharmakokinetik von Isotretinoin beim Menschen. In-vitro-Untersuchungen zur Metabolismus zeigten, dass am Metabolismus von Isotretinoin zu 4-Oxo-Isotretinoin und Tretinoin mehrere Cytochrom-P-Enzyme beteiligt sind. Keines der Isoenzyme scheint eine dominante Rolle zu spielen. Isotretinoin und seine Metaboliten haben keinen nennenswerten Einfluss auf die Cytochrom-P-Enzym-Aktivität.

Elimination

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

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

Pharmakokinetik bei speziellen Patientengruppen

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 be-

stimmt. 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 (Isotretinoinosisdosis 2, 8 und 32 mg/kg/Tag) ergab Hinweise auf partiellen Haarausfall und erhöhte Plasmatriglyzeride in den höheren Dosierungsgruppen. Das Nebenwirkungsspektrum von Isotretinoin ähnelt bei Nagetieren somit stark demjenigen von Vitamin A, schließt aber die massiven Gewebe- und Organkalzifizierungen, welche mit Vitamin A bei Ratten beobachtet wurden, nicht 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 Potential von Isotretinoin führt zu therapeutischen Konsequenzen für die Anwendung bei Frauen im gebärfähigen Alter (siehe Abschnitt 4.3 „Gegenanzeigen“, Abschnitt 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“ und 4.6 „Fertilität, 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 Liste der sonstigen Bestandteile

Kapselinhalt:

Raffiniertes Sojaöl,
alpha-Tocopherol,
Natriumedetat,
Butylhydroxyanisol,
hydriertes Pflanzenöl,
partiell hydriertes Sojaöl,
gelbes Wachs.

Kapselhülle:

Aknenormin 10 mg:

Gelatine,
Glycerol 98–101 %,
Sorbitol-Lösung 70 % (nicht kristallisierend),
gereinigtes Wasser,
Ponceau 4 R (E 124),
Eisen(II/III)-oxid (E 172),
Titandioxid (E 171).

Aknenormin 20 mg:

Gelatine,
Glycerol 98–101 %,
Sorbitol-Lösung 70 % (nicht kristallisierend),
gereinigtes Wasser,

Aknenormin® Weichkapseln



Ponceau 4 R (E 124),
Indigocarmin (E 132),
Titandioxid (E 171).

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

In der Originalverpackung aufbewahren.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/PVDC/Aluminium-Blister-Packung

Packungsgrößen: 30 Kapseln, 50 Kapseln,
60 Kapseln, 90 Kapseln, 100 Kapseln

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine speziellen Hinweise.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Almirall Hermal GmbH
Scholtzstraße 3
D-21465 Reinbek
Telefon: (040) 72704-0
Telefax: (040) 7229296

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Aknenormin 10 mg Weichkapseln:
55003.00.00

Aknenormin 20 mg Weichkapseln:
55003.01.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

04. September 2002/27. April 2007

10. STAND DER INFORMATION

09.2013

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

FachInfo-Service

Postfach 11 01 71

10831 Berlin