Isotretinoin-ratiopharm® Weichkapseln

ratiopharm

1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

Isotretinoin-ratiopharm® 10 mg Weichkapseln
Isotretinoin-ratiopharm® 20 mg Weichkapseln

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Isotretinoin-ratiopharm® 10 mg Weichkapseln
Jede Weichkapsel enthält 10 mg Isotretinoin.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:
Jede Weichkapsel enthält 132,8 mg Sojaöl (Ph.Eur.); 7,7 mg partiell hydriertes Sojaöl (DAB); 0,0026 mg Ponceau 4R (E 124); 5,31 mg Sorbitol.

Isotretinoin-ratiopharm® 20 mg Weichkapseln
Jede Weichkapsel enthält 20 mg Isotretinoin.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:
Jede Weichkapsel enthält 265,6 mg Sojaöl (Ph.Eur.); 15,4 mg partiell hydriertes Sojaöl (DAB); 0,336 mg Ponceau 4R (E 124); 16,99 mg Sorbitol.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Weichkapsel

Isotretinoin-ratiopharm® 10 mg Weichkapseln
Hellviolette Oblong-Weichkapsel (Länge 10 mm) mit gelb-orangener, opaker, viskoser Flüssigkeit.

Isotretinoin-ratiopharm® 20 mg Weichkapseln
Kastanienbraune Oblong-Weichkapsel (Länge 12 mm) mit gelb-orangener, opaker, viskoser Flüssigkeit.

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

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

Erwachsene einschließlich Jugendlicher und älterer Menschen
Die Isotretinoin-Behandlung sollte mit einer Dosis von 0,5 mg/kg 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 KG/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 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.

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 KG/Tag oder bis zur vom Patienten vertragenen Maximaldosis erhöht werden (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder
Isotretinoin sollte nicht zur Behandlung von präpubertärer Akne angewendet werden und wird aufgrund fehlender Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit nicht für Kinder 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 Wirkung zu erzielen, sollte die Behandlung normalerweise mit der höchstmöglichen verträglichen Dosis fortgesetzt werden.

Art der Anwendung
Die Kapseln sollen 1-mal oder 2-mal täglich zusammen mit Nahrung eingenommen werden.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, Soja, Erdnuss, Ponceau 4R (E 124) oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Isotretinoin ist bei schwangeren und stillenden Frauen kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.6).

Isotretinoin ist bei Frauen im gebärfähigen Alter kontraindiziert, sofern nicht alle Bedingungen des Schwangerschaftsverhütungsprogramms erfüllt sind (siehe Abschnitt 4.4).

Isotretinoin ist außerdem kontraindiziert bei Patienten

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Teratogene Effekte
Isotretinoin-ratiopharm® ist ein starkes menschliches Teratogen, das schwere und lebensbedrohliche Missbildungen beim ungeborenen Kind verursacht.
***Isotretinoin-ratiopharm®* ist streng kontraindiziert bei:**
- schwangere Frauen
- Frauen im gebärfähigen Alter, es sei denn, es werden alle Bedingungen des Schwangerschaftsverhütungsprogramms eingehalten

Schwangerschaftsverhütungsprogramm

Dieses Arzneimittel ist TERATOGEN.

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

- Die Patientin 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").
- Die Gebärfähigkeit muss bei allen weiblichen Patienten individuell beurteilt werden.
- Die Patientin versteht das teratogene Risiko.

- Die Patientin versteht die Notwendigkeit einer strengen monatlichen Überwachung.
- Die Patientin versteht und akzeptiert die Notwendigkeit einer zuverlässigen, kontinuierlichen Empfängnisverhütung 1 Monat vor der Behandlung, während der gesamten Behandlung und für einen Monat nach Behandlungsende. Es müssen mindestens eine sehr zuverlässige Methode zur Empfängnisverhütung (d.h. eine nutzerunabhängige Methode) oder zwei sich ergänzende nutzerabhängige Methoden zur Empfängnisverhütung angewendet werden.
- Die individuelle Situation jeder Patientin soll bei der Wahl der Empfängnisverhütungsmethode beurteilt und die Patientin in die Diskussion einbezogen werden, um ihre Mitarbeit und die Einhaltung der gewählten Maßnahmen sicherzustellen.
- Auch im Falle einer Amenorrhoe muss die Patientin alle Anweisungen für eine zuverlässige Empfängnisverhütung befolgen.
- Die Patientin ist über die möglichen Konsequenzen einer Schwangerschaft informiert und versteht diese. Sie ist sich darüber im Klaren, dass sie sich bei einem möglichen Risiko, dass eine Schwangerschaft eingetreten ist, oder bei einem Schwangerschaftsverdacht unverzüglich an ihren Arzt wenden muss.
- Die Patientin versteht die Notwendigkeit und akzeptiert, regelmäßige Schwangerschaftstests vor und während der Behandlung, idealerweise monatlich, sowie einen Monat nach Therapieende durchführen zu lassen.
- Die Patientin bestätigt, dass sie die Gefahren und die bei der Anwendung von Isotretinoin erforderlichen Vorsichtsmaßnahmen verstanden hat.

Diese Voraussetzungen gelten auch für Frauen, die gegenwärtig sexuell nicht aktiv sind, es sei denn, der verschreibende Arzt sieht zwingende Gründe dafür, dass keinerlei Risiko besteht, dass eine Schwangerschaft eintritt.

Der verschreibende Arzt muss sicherstellen, dass:

- die Patientin die Voraussetzungen für das o. g. Schwangerschaftsverhütungsprogramm erfüllt, einschließlich eines Nachweises, dass sie über ein angemessenes Verständnis verfügt.
- die Patientin bestätigt, dass sie die oben genannten Voraussetzungen erfüllt.
- die Patientin versteht, dass sie mindestens einen Monat vor Beginn der Behandlung durchgängig und korrekt eine sehr zuverlässige Methode zur Empfängnisverhütung (d.h. eine nutzerunabhängige Methode) oder zwei sich ergänzende nutzerabhängige Methoden zur Empfängnisverhütung anwenden muss und dass sie die zuverlässige Empfängnisverhütung während der gesamten Behandlungsdauer und für mindestens einen Monat nach Behandlungsende weiterführen muss.
- Schwangerschaftstests mit negativem Resultat vor und während der Behandlung sowie einen Monat nach Therapieende vorliegen. Die Daten und Ergebnisse der Schwangerschaftstests müssen dokumentiert werden.

Falls bei einer mit Isotretinoin behandelten Frau eine Schwangerschaft eintritt, muss die Behandlung sofort abgebrochen und die Patientin zur Abklärung und Beratung an einen im Bereich der Teratologie spezialisierten oder erfahrenen Arzt überwiesen werden.

Falls eine Schwangerschaft nach Behandlungsende eintritt, bleibt ein Risiko ernsthafter und schwerwiegender Missbildungen des Fötus bestehen. Das Risiko besteht bis das Produkt vollständig ausgeschieden wurde, was bis zu einem Monat nach dem Ende der Behandlung dauert.

Empfängnisverhütung
Patientinnen müssen umfassend zum Thema Schwangerschaftsverhütung informiert sein und über geeignete Methoden beraten werden, falls sie noch keine zuverlässige Empfängnisverhütung durchführen. Sollte der verschreibende Arzt diese Informationen der Patientin nicht zur Verfügung stellen können, muss die Patientin an einen entsprechenden Arzt überwiesen werden.
Frauen im gebärfähigen Alter müssen mindestens eine sehr zuverlässige Methode zur Empfängnisverhütung (d.h. eine nutzerunabhängige Maßnahme) oder zwei sich ergänzende nutzerabhängige Maßnahmen zur Empfängnisverhütung anwenden. Die Empfängnisverhütung muss einen Monat vor der Behandlung, während der gesamten Behandlung und einen Monat nach Behandlungsende mit Isotretinoin angewendet werden, auch bei Patientinnen mit Amenorrhoe.
Die individuelle Situation jeder Patientin soll bei der Wahl der Empfängnisverhütungsmethode beurteilt und die Patientin soll in die Diskussion einbezogen werden, um ihre Mitarbeit und die Einhaltung der gewählten Maßnahmen sicherzustellen.

Schwangerschaftstests
Ärztlich überwachte Schwangerschaftstests mit einer Mindestsensitivität von 25 mIU/ml sind in Übereinstimmung mit der klinischen Praxis wie folgt durchzuführen:

Vor Behandlungsbeginn
Mindestens einen Monat nach Beginn der Maßnahmen zur Empfängnisverhütung und kurz (vorzugsweise wenige Tage) vor der ersten Verschreibung muss ein Schwangerschaftstest unter ärztlicher Überwachung durchgeführt werden. Dieser Test soll sicherstellen, dass die Patientin nicht schwanger ist, wenn sie mit der Isotretinoin-Behandlung beginnt.

Kontrolluntersuchungen

In regelmäßigen Intervallen, idealerweise monatlich, müssen Kontrolluntersuchungen durchgeführt werden. Die Notwendigkeit monatlicher, ärztlich überwachter Schwangerschaftstests (entsprechend der üblichen Praxis) sollte unter Berücksichtigung der sexuellen Aktivität der Patientin, ihrer Menstruationsanamnese (Menstruationsanomalien, Ausbleiben von Perioden oder Amenorrhoe) und der Methode zur Empfängnisverhütung beurteilt werden. Sofern indiziert, muss der Kontrollschwangerschaftstest am Verschreibungstermin oder innerhalb der letzten 3 Tage vor dem Besuch beim verschreibenden Arzt erfolgen.

Am Behandlungsende

Einen Monat nach dem Ende der Behandlung müssen sich die Patientinnen einem abschließenden Schwangerschaftstest unterziehen.

Verschreibungs- und Abgabeeinschränkungen

Für Frauen im gebärfähigen Alter müssen Verordnungen von *Isotretinoin-ratiopharm®* idealerweise auf 30 Tage limitiert sein, um regelmäßige Kontrolluntersuchungen einschließlich Schwangerschaftstests zu unterstützen. Idealerweise sollten der Schwangerschaftstest, die Ausstellung des Rezeptes und die Abgabe von *Isotretinoin-ratiopharm®* am selben Tag erfolgen.

Diese monatlichen Kontrollen sollen sicherstellen, dass regelmäßige Schwangerschaftstests durchgeführt werden und dass die Patientin nicht schwanger ist, bevor sie den nächsten Behandlungszyklus erhält.

Männliche Patienten

Die verfügbaren Daten deuten darauf hin, dass die Exposition der Mutter durch die Samenflüssigkeit des mit *Isotretinoin-ratiopharm®* behandelten Partners nicht ausreicht, um mit teratogenen Effekten von *Isotretinoin-ratiopharm®* einherzugehen. Männliche Patienten müssen daran erinnert werden, dass sie ihr Arzneimittel nicht an andere weitergeben dürfen, insbesondere nicht an Frauen.

Zusätzliche Vorsichtsmaßnahmen

Die Patienten müssen angewiesen werden, das Arzneimittel niemals an andere Personen weiterzugeben und nicht benötigte Kapseln am Ende der Behandlung an ihre Apotheke zurückzugeben.

Die Patienten dürfen während und einen Monat nach der Behandlung mit Isotretinoin kein Blut spenden, da bei schwangeren Frauen, die eine solche Bluttransfusion erhalten, ein potenzielles Risiko für den Fötus besteht.

Schulungsmaterial

Um verschreibende Ärzte, Apotheker und Patienten bei der Vermeidung einer fötalen Exposition gegenüber Isotretinoin zu unterstützen, wird der Zulassungsinhaber Schulungsmaterialien zur Verfügung stellen, welche die Warnungen zur Teratogenität von Isotretinoin bekräftigen, Hinweise zur Empfängnisverhütung vor dem Behandlungsbeginn geben und Aufklärung über die Notwendigkeit von Schwangerschaftstests liefern.

Alle Patienten, männlich und weiblich, müssen vom Arzt in vollem Umfang über das teratogene Risiko und die im Schwangerschaftsverhütungsprogramm dargelegten strengen Maßnahmen zur Empfängnisverhütung aufgeklärt werden.

Psychiatrische Störungen

Bei mit Isotretinoin behandelten Patienten wurde über Depressionen, Verstärkung von Depressionen, Angst, Aggressivität, Stimmungsschwankungen, psychotische Symptome und in sehr seltenen Fällen über Suizidgedanken, Suizidversuche und Suizide berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Bei Patienten mit einer Depression in der Anamnese ist besondere Vorsicht geboten und alle Patienten sind auf Anzeichen einer Depression zu überwachen und, falls notwendig, entsprechend zu behandeln. Da eine Unterbrechung der Isotretinoin-Behandlung möglicherweise zu einer unzureichenden Besserung der Symptome führt, kann eine weitere psychiatrische oder psychologische Abklärung (Beratung) notwendig sein.

Eine Aufklärung von Familie oder Freunden könnte helfen, eine Verschlechterung der psychischen Verfassung wahrzunehmen.

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 Lichtschutzfaktor von mindestens (LSF) 15 verwendet werden.

Aggressive chemische Dermabrasionen und Hautlaserbehandlung sollten bei Patienten unter Behandlung mit Isotretinoin und bis 5-6 Monate nach Therapieende vermieden werden, da ein Risiko von hypertrophen Narben in atypischen Regionen und seltener von postinflammatorischer Hyper- oder Hypopigmentation in den behandelten Regionen besteht. Eine Wachsenthaarung sollte bei Patienten unter Isotretinoin aufgrund des Risikos, Haut mit abzuziehen, für eine Dauer von mindestens 6 Monaten nach Therapieende unterlassen werden.

Die gleichzeitige Gabe von Isotretinoin mit topischen Keratolytika oder Schälpräparaten zur Aknebehandlung ist zu vermeiden, da es vermehrt zu lokalen Reizungen kommen kann (siehe Abschnitt 4.5).

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

Im Zusammenhang mit einer Behandlung mit Isotretinoin wurden Fälle von schweren Hautreaktionen (z. B. Erythema exsudativum multiforme (EEM), Stevens-Johnson-Syndrom (SJS), toxisch epidermale Nekrolyse (TEN) und akute generalisierte exanthematische Pustulose (AGEP)) berichtet, die lebensbedrohlich oder tödlich verlaufen können (siehe Abschnitt 4.8). Die Patienten sollten über die Anzeichen und Symptome dieser schweren kutanen Arzneimittelreaktionen informiert werden und angewiesen werden, beim Auftreten entsprechender Symptome umgehend ärztlichen Rat einzuholen.

Treten Anzeichen oder Symptome auf, die auf diese Reaktionen hindeuten, ist Isotretinoin-ratiopharm® sofort abzusetzen und ggf. eine andere Behandlung in Erwägung zu ziehen.

Wenn bei einem Patienten eine schwere kutane Arzneimittelreaktion wie SJS, TEN oder AGEP im Zusammenhang mit der Anwendung von Isotretinoin aufgetreten ist, darf die Behandlung mit Isotretinoin bei diesem Patienten zu keinem Zeitpunkt wieder aufgenommen werden.

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.

Augenleiden
Trockene Augen, Hornhauttrübungen, Nachtblindheit und Keratitis klingen nach Absetzen der Behandlung gewöhnlich ab. Fälle trockener Augen, die nach Absetzen der Behandlung nicht abgeklungen sind, wurden berichtet. Trockenen Augen kann durch Anwendung einer Augensalbe zur Befeuchtung oder durch Anwendung eines Tränenersatzpräparats abgeholfen werden. Es kann zur Unverträglichkeit von Kontaktlinsen kommen, was für den Patienten bedeuten kann, dass er während der Therapie eine Brille tragen muss.

Es wurde außerdem über Nachtblindheit berichtet und sie trat bei einigen Patienten plötzlich auf (siehe Abschnitt 4.7). Patienten, die Sehstörungen erleiden, sollten zu einer augenärztlichen Untersuchung überwiesen werden. Es kann notwendig sein, Isotretinoin abzusetzen.

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen
Es wurde über Myalgien, Arthralgien und erhöhte Serumkreatininphosphokinasewerte bei Patienten unter Isotretinoin berichtet, insbesondere bei solchen, die erheblichen körperlichen Anstrengungen ausgesetzt sind (siehe Abschnitt 4.8). In einigen Fällen kann dies zu einer potenziell lebensbedrohlichen Rhabdomyolyse führen.

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.

Sakroiliitis wurde bei Patienten berichtet, die mit Isotretinoin behandelt wurden. Um eine Sakroiliitis von anderen Ursachen für Rückenschmerzen zu unterscheiden, können bei Patienten mit klinischen Anzeichen einer Sakroiliitis weitere Untersuchungen einschließlich bildgebender Verfahren wie MRT erforderlich sein. In Fällen, die nach der Markteinführung berichtet wurden, besserte sich die Sakroiliitis nach dem Absetzen von Isotretinoin-ratiopharm® und entsprechender Behandlung.

Benigne intrakranielle Hypertension
Es wurde über Fälle von benigner intrakranieller Hypertension berichtet, in einigen Fällen wurden gleichzeitig Tetrazykline angewandt (siehe Abschnitte 4.3 und 4.5). Zeichen und Symptome von benigner intrakranieller Hypertension sind Kopfschmerzen, Übelkeit und Erbrechen, Sehstörungen und Papillenödem. Patienten, bei denen es zu einer benignen intrakraniellen Hypertension kommt, müssen die Isotretinoin-Behandlung 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 Patienten mit Niereninsuffizienz gegeben werden. Es wird jedoch empfohlen, dass die Patienten mit einer niedrigen Dosis beginnen und die Dosis allmählich auf die maximal verträgliche Dosis erhöht wird (siehe Abschnitt 4.2).

Fettstoffwechsel
Die Serumlipide (Nüchternwerte) sollten vor der Behandlung, 1 Monat nach Beginn der Behandlung und anschließend in Abständen von 3 Monaten, sofern nicht eine häufigere Überwachung angezeigt ist, kontrolliert werden. Erhöhte Serumlipidspiegel kehren nach Dosisreduktion oder Beendigung der Therapie normalerweise auf Normalwerte zurück und können auch auf Diätmaßnahmen ansprechen.

Isotretinoin wurde mit einer Erhöhung der Plasmatriglyceridwerte in Verbindung gebracht. Isotretinoin muss abgesetzt werden, wenn die Hypertriglyceridämie nicht auf ein akzeptables Niveau eingestellt werden kann oder wenn Symptome einer Pankreatitis auftreten (siehe Abschnitt 4.8). Werte über 800 mg/dl oder 9 mmol/l stehen gelegentlich mit einer akuten Pankreatitis in Verbindung, die tödlich enden kann.

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

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.

Sonstige Bestandteile

Natrium
Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Kapsel, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

Sorbitol
Die additive Wirkung gleichzeitig angewendeter Sorbitol (oder Fructose)-haltiger Arzneimittel und die Einnahme von Sorbitol (oder Fructose) über die Nahrung ist zu berücksichtigen.
Der Sorbitolgehalt oral angewendeter Arzneimittel kann die Bioverfügbarkeit von anderen gleichzeitig oral angewendeten Arzneimitteln beeinflussen.

Ponceau Rot
Dieses Arzneimittel enthält Ponceau 4R (E 124), welches allergische Reaktionen hervorrufen kann.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

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

Die gleichzeitige Gabe von Isotretinoin mit topischen Keratolytika oder Schälpräparaten zur Aknebehandlung ist zu vermeiden, da es vermehrt zu lokalen Reizungen kommen kann (siehe Abschnitt 4.4).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

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

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

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

Stillzeit

Isotretinoin ist hoch lipophil, daher ist der Übertritt von Isotretinoin in die Muttermilch sehr wahrscheinlich. Aufgrund der Möglichkeit des Auftretens von Nebenwirkungen bei dem Kind, das über die Muttermilch dem Wirkstoff ausgesetzt ist, ist Isotretinoin während der Stillzeit kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Fertilität

In therapeutischen Dosen hat Isotretinoin keinen Einfluss auf die Anzahl, Beweglichkeit und Morphologie der Spermien und gefährdet nicht die Bildung und Entwicklung des Embryos von Seiten des Mannes, der Isotretinoin einnimmt.

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

Isotretinoin kann möglicherweise einen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben.

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

In sehr seltenen Fällen wurde über Schläfrigkeit, Schwindel und Sehstörungen berichtet. Die Patienten sind anzuhalten, sich beim Auftreten dieser Wirkungen nicht hinter das Steuer eines Fahrzeugs zu setzen, keine Maschinen zu bedienen und auch keine Aktivitäten zu unternehmen, bei denen das Auftreten dieser Symptome zu einer Gefährdung der eigenen Person oder anderer Personen führen könnte.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Einige der Nebenwirkungen im Zusammenhang mit der Verwendung von Isotretinoin sind dosisabhängig. Die Nebenwirkungen klingen im Allgemeinen nach Dosisänderung oder Abbruch der Behandlung ab, manche können jedoch auch nach dem Ende der Behandlung bestehen bleiben. Folgende Symptome sind die am häufigsten unter Isotretinoin berichteten unerwünschten Wirkungen: Trockenheit der Haut, Trockenheit der Schleimhäute, z. B. der Lippen (Lippenentzündung), der Nasenschleimhaut (Nasenbluten) und der Augen (Konjunktivitis).

Tabellarische Liste der Nebenwirkungen

Die Inzidenz der Nebenwirkungen, die aus gepoolten Daten aus klinischen Studien mit 824 Patienten und aus den nach der Markteinführung eingegangenen Daten berechnet wurde, ist in der Tabelle unten dargestellt. Die Nebenwirkungen sind im Folgenden nach MedDRA Systemorganklasse (SOC) und Kategorien der Häufigkeit aufgelistet. Die Häufigkeitskategorien sind definiert als: Sehr häufig (≥ 1/10), Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10), Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100), Selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000), Sehr selten (< 1/10.000) und Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb der Häufigkeit und der SOC werden die Nebenwirkungen nach absteigendem Schweregrad gelistet.

Tabelle 1 Tabellarische Liste der Nebenwirkungen bei mit Isotretinoin behandelten Patienten

Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
Infektionen und parasitäre Erkrankungen				Infektion (mukokutan) mit gram-positiven Bakterien	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Thrombozytopenie, Anämie, Thrombozytose, erhöhte Blutsenkungsgeschwindigkeit	Neutropenie		Lymphadenopathie	

Erkrankungen des Immunsystems			Anaphylaktische Reaktionen, Hypersensitivität, allergische Hautreaktionen		
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen				Diabetes mellitus, Hyperurikämie	
Psychiatrische Erkrankungen			Depression, Verstärkung von Depressionen, Aggressivität, Angst, Stimmungsschwankungen	Suizide, Suizidversuche, Suizidgedanken, psychotische Störungen, Verhaltensauffälligkeiten	
Erkrankungen des Nervensystems		Kopfschmerzen		Benigne intrakranielle Hypertension, Konvulsionen, Schläfrigkeit, Schwindel	
Augenerkrankungen	Blepharitis, Konjunktivitis, trockenes Auge, Augenreizung			Papillenödem (als Zeichen einer benignen intrakraniellen Hypertension), Katarakt, Farbenblindheit (eingeschränktes Farbsehen), Kontaktlinsenintoleranz, Hornhauttrübung, Nachtblindheit, Keratitis, Photophobie, Sehstörungen, Verschwommensehen	
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths				Verschlechterung des Hörens	
Gefäßerkrankungen				Vaskulitis (z. B. Wegener-Granulomatose, allergische Vaskulitis)	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Nasopharyngitis, Nasenbluten, Nasentrockenheit		Bronchospasmus (vor allem bei Patienten mit Asthma), Heiserkeit	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts				entzündliche Darmerkrankung, Kolitis, Ileitis, Pankreatitis, gastrointestinale Blutungen, hämorrhagische Diarrhoe, Übelkeit, trockener Rachen (siehe Abschnitt 4.4)	Analfissur
Leber- und Gallenerkrankungen	Erhöhte Transaminasen (s. Abschnitt 4.4)			Hepatitis	

Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Pruritus, erythematöser Hautausschlag, Dermatitis, Lippenentzündung, trockene Haut, lokale Exfoliation, Hautverletzlichkeit (Risiko von Schürfwunden)		Alopezie	Akne fulminans, Verschlimmerung der Akne (Aufflammen der Akne), Erythem (im Gesicht), Exanthem, Haarveränderungen, Hirsutismus, Nageldystrophie, Nagelfalzentzündung, Photosensibilitätsreaktion, pyogenes Granulom, Hyperpigmentierung der Haut, vermehrtes Schwitzen	Erythema exsudativum multiforme (EEM), Stevens-Johnson-Syndrom (SJS), toxisch epidermale Nekrolyse (TEN), akute generalisierte exanthematische Pustulose (AGEP)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Arthralgie, Myalgie, Rückenschmerzen (vor allem bei Kindern und jugendlichen Patienten)			Arthritis, Kalzinose (Kalzifikation von Bändern und Sehnen), vorzeitiger Epiphysenschluss, Exostosen (Hyperostose), verminderte Knochendichte, Tendinitis	Rhabdomyolyse, Sakroiliitis
Erkrankungen der Nieren und Harnwege				Glomerulonephritis	Urethritis
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse					Sexuelle Dysfunktion einschließlich erektiler Dysfunktion und verminderter Libido, Gynäkomastie, ulvovaginale Trockenheit
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort				Granulationsgewebe (vermehrte Bildung), Unwohlsein	
Untersuchungen	Serumtriglyceride erhöht, High-density-Lipoprotein (HDL) vermindert	Serumcholesterin erhöht, Blutglukose erhöht, Hämaturie, Proteinurie		Creatinphosphokinase (CPK) im Blut erhöht	

Sojaöl kann allergische Reaktionen hervorrufen.

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, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

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: Retinoide zur Behandlung der Akne
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.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit
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.

Biotransformation
Nach oraler Gabe von Isotretinoin wurden 3 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 in den Fäzes gefunden. Nach oraler Gabe von Isotretinoin lag die terminale Eliminationshalbwertzeit der unveränderten Substanz bei Patienten mit Akne im Mittel bei 19 h. Die terminale Eliminationshalbwertzeit von 4-Oxo-Isotretinoin ist länger, im Mittel bei 29 h.
Isotretinoin ist ein physiologisches Retinoid und endogene Retinoidkonzentrationen werden innerhalb von ca. 2 Wochen nach Ende der Isotretinoin-Therapie erreicht.

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

Nierenfunktionsstörung
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 LD_{50} liegt bei Kaninchen bei ca. 2.000 mg/kg KG, bei Mäusen bei ca. 3.000 mg/kg KG und bei Ratten über 4.000 mg/kg 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 Abschnitte 4.3, 4.4 und 4.6).

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Kapselinhalt:
Sojaöl (Ph.Eur.), all-rac-α-Tocopherol, Natriumedetat (Ph.Eur.), Butylhydroxyanisol (Ph.Eur.), Hydriertes Pflanzenöl, Partiell hydriertes Sojaöl (DAB), Gelbes Wachs.

Kapselhülle:
Isotretinoin-ratiopharm® 10 mg Weichkapseln
Gelatine, Glycerol, Sorbitol-Lösung 70 % (nicht kristallisierend) (Ph.Eur.), Gereinigtes Wasser, Ponceau 4R (E 124), Eisenoxide und -hydroxide (E 172), Titandioxid (E 171).

Isotretinoin-ratiopharm® 20 mg Weichkapseln
Gelatine, Glycerol, Sorbitol-Lösung 70 % (nicht kristallisierend) (Ph.Eur.), Gereinigtes Wasser, Ponceau 4R (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

Nicht über 30 °C lagern.
In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit und Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/PVDC/Aluminium-Blisterpackung

Packungen mit 20 Weichkapseln
Packungen mit 30 Weichkapseln
Packungen mit 50 Weichkapseln
Packungen mit 60 Weichkapseln
Packungen mit 100 Weichkapseln

Isotretinoin-ratiopharm® 20 mg Weichkapseln
Mehrfachpackungen mit 100 (2 Packungen mit 50) Weichkapseln

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Die Patienten sollten angewiesen werden, dieses Arzneimittel nicht an andere Personen weiterzugeben und ungebrauchte Kapseln am Ende der Behandlung in die Apotheke zurückzubringen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Str. 3
89079 Ulm

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Isotretinoin-ratiopharm® 10 mg Weichkapseln
54096.00.00

Isotretinoin-ratiopharm® 20 mg Weichkapseln
54096.01.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Isotretinoin-ratiopharm® 10 mg Weichkapseln
Datum der Erteilung der Zulassung: 23. Juli 2002
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 1. Juni 2007

Isotretinoin-ratiopharm® 20 mg Weichkapseln
Datum der Erteilung der Zulassung: 23. Juli 2002
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 3. November 2009

10. STAND DER INFORMATION

Februar 2026

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

ZUSÄTZLICHE ANGABEN ZUR BIOVERFÜGBARKEIT

Für *Isotretinoin-ratiopharm® 20 mg Weichkapseln* wurde im Jahr 2000 eine Bioverfügbarkeitsstudie an 24 Probanden im Vergleich zu einem Referenzpräparat durchgeführt.
Die Studie brachte folgende Ergebnisse:

1. Pharmakokinetische Parameter von **Isotretinoin** nach Einmalgabe von 2 Weichkapseln *Isotretinoin-ratiopharm® 20 mg Weichkapseln* bzw. Referenzpräparat:

	Isotretinoin-ratiopharm® 20 mg Weich-kapseln (MW ± SD)	Referenz-präparat (MW ± SD)
C_{max} [ng/ml]	695,6 ± 136,4	706,3 ± 162,7
t_{max} [h]	3,33 ± 1,05	3,11 ± 0,83
$AUC_{0-\infty}$ [h × ng/ml]	8986,9 ± 1883,8	8598,9 ± 1677,5

C_{max} maximale Plasmakonzentration
t_{max} Zeitpunkt der maximalen Plasmakonzentration
$AUC_{0-\infty}$ Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve
MW Mittelwert
SD Standardabweichung

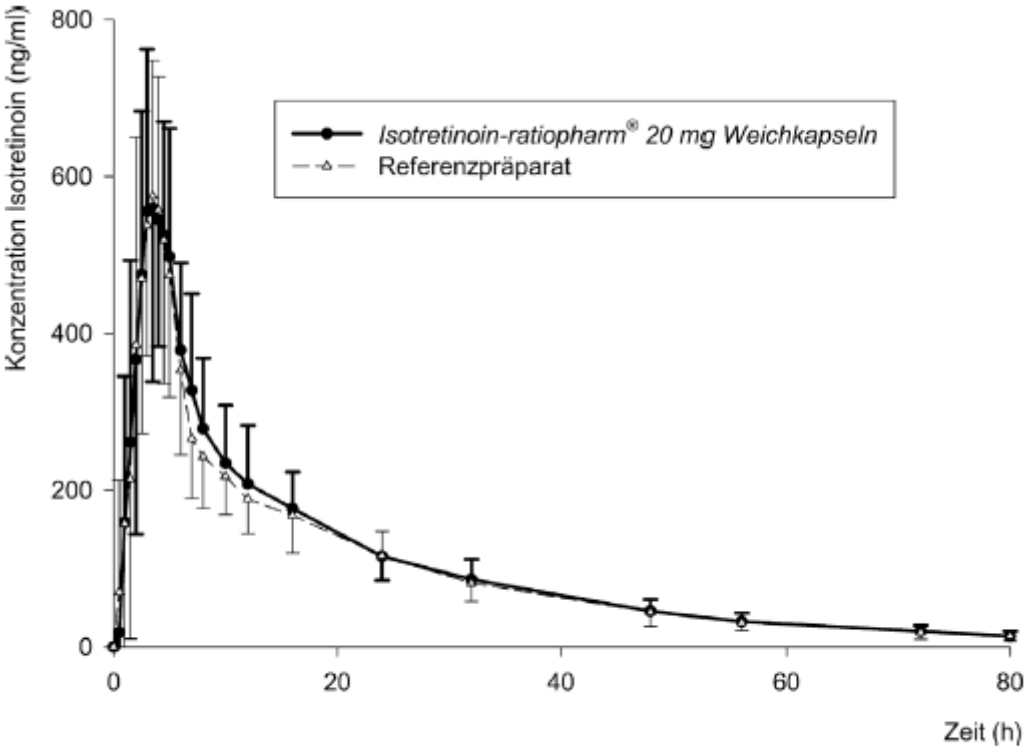


Abb. 1: Mittelwerte und Standardabweichungen der Plasmakonzentration von **Isotretinoin** nach Einmalgabe von 2 Weichkapseln *Isotretinoin-ratiopharm® 20 mg Weichkapseln* bzw. Referenzpräparat.

2. Pharmakokinetische Parameter von **4-Oxo-Isotretinoin** nach Einmalgabe von 2 Weichkapseln *Isotretinoin-ratiopharm® 20 mg Weichkapseln* bzw. Referenzpräparat:

	Isotretinoin-ratiopharm® 20 mg Weich-kapseln (MW ± SD)	Referenz-präparat (MW ± SD)
C_{max} [ng/ml]	484,9 ± 97,3	465,5 ± 90,8
t_{max} [h]	9,78 ± 3,86	10,14 ± 3,06
$AUC_{0-\infty}$ [h × ng/ml]	22511,5 ± 4666,1	21596,4 ± 4609,0

C_{max} maximale Plasmakonzentration
t_{max} Zeitpunkt der maximalen Plasmakonzentration
$AUC_{0-\infty}$ Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve
MW Mittelwert
SD Standardabweichung

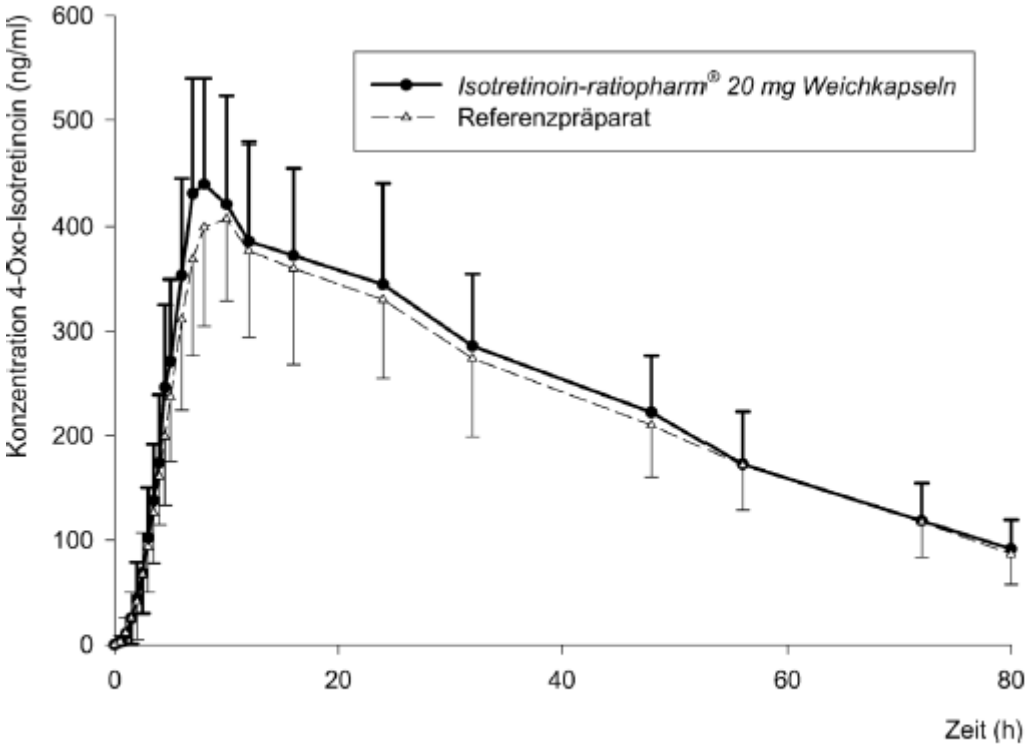


Abb. 2: Mittelwerte und Standardabweichungen der Plasmakonzentration von **4-Oxo-Isotretinoin** nach Einmalgabe von 2 Weichkapseln *Isotretinoin-ratiopharm® 20 mg Weichkapseln* bzw. Referenzpräparat.

Bioverfügbarkeit/Bioäquivalenzentscheid

Die mittlere relative Bioverfügbarkeit von *Isotretinoin-ratiopharm® 20 mg Weichkapseln* im Vergleich zum Referenzpräparat beträgt für Isotretinoin 104,5% und für 4-Oxo-Isotretinoin 104,2% (berechnet aus den arithmetischen Mittelwerten s. o.). Die statistische Bewertung der pharmakokinetischen Zielgrößen AUC, C_{max} und t_{max} dieser Studie beweist Bioäquivalenz zum Referenzpräparat.