1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Isotiorga 10 mg Weichkapseln
Isotiorga 20 mg Weichkapseln

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Isotiorga *10 mg Weichkapseln*
Jede Weichkapsel enthält 10 mg Isotretinoin.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:
Jede 10 mg Weichkapsel enthält:

- ca. 147 mg Sojaöl [raffiniertes Sojaöl (Ph.Eur.), hydriertes Sojaöl (Ph.Eur.) und hydriertes Pflanzenöl (Sojaöl, Typ II)]
- bis zu 5 mg Sorbitol und
- weniger als 1 mg Ponceau 4R (E 124).

Isotiorga *20 mg Weichkapseln*
Jede Weichkapsel enthält 20 mg Isotretinoin.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:
Jede 20 mg Weichkapsel enthält:

- ca. 294 mg Sojaöl [raffiniertes Sojaöl (Ph.Eur.), hydriertes Sojaöl (Ph.Eur.) und hydriertes Pflanzenöl (Sojaöl, Typ II)]
- bis zu 7 mg Sorbitol und
- weniger als 1 mg Gelborange S (E110).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Weichkapsel

Isotiorga 10 mg Weichkapseln
Violette ovale Weichkapseln der Größe 3. Die Kapsel ist ca. 11,1 mm lang und ca. 6,8 mm breit.

Isotiorga 20 mg Weichkapseln
Eierschalenweiße bis cremefarbene, ovale Weichkapseln der Größe 6. Die Kapsel ist ca. 13,8 mm lang und ca. 8,1 mm breit.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Schwere Formen von Akne (wie noduläre Akne, Acne conglobata oder Akne mit Gefahr einer dauerhaften Narbenbildung) die gegenüber angemessenen Standardbehandlungszyklen mit systemischen Antibiotika und topischer Behandlung therapieresistent ist.

Das Arzneimittel wird angewendet bei Erwachsenen einschließlich Jugendlichen und ältere Patienten.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung
Isotiorga 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.

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

Kinder und Jugendliche
Isotiorga darf bei Kindern unter 12 Jahren nicht zur Behandlung von präpubertärer Akne angewendet werden, da Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit fehlen.

Erwachsene, einschließlich Jugendliche und ältere Patienten:
Die Isotretinoin-Behandlung 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 zwischen 0,5 und 1,0 mg/kg pro Tag.

Langzeitremissions- und Rezidivraten hängen enger mit der verabreichten Gesamtdosis als mit der Dauer der Behandlung oder der Tagesdosis zusammen. Es wurde nachgewiesen, dass oberhalb einer kumulativen Behandlungsdosis von 120-150 mg/kg kein signifikanter zusätzlicher Nutzen zu erwarten ist. Die Dauer der Behandlung hängt von der individuellen Tagesdosis ab. Normalerweise reicht ein Behandlungszyklus von 16-24 Wochen aus, um eine Remission zu erreichen.

Bei der Mehrzahl der Patienten wird eine vollständige Beseitigung der Akne in einem einzigen Behandlungszyklus erzielt. Bei einem sicheren Rezidiv kann ein weiterer Behandlungszyklus mit Isotretinoin mit derselben Tagesdosis und derselben kumulativen Behandlungsdosis in Betracht gezogen werden. Da eine weitere Verbesserung der Akne bis zu 8 Wochen nach Behandlungsende beobachtet werden kann, sollte ein weiterer Behandlungszyklus erst nach Ablauf dieses Zeitraums in Betracht gezogen werden.

Patienten mit Niereninsuffizienz
Bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz sollte die Behandlung mit einer niedrigeren Dosis (z. B. 10 mg/Tag) begonnen werden. Die Dosis sollte dann täglich um 1 mg/kg oder bis zur maximal verträglichen Dosis erhöht werden (siehe Abschnitt 4.4).

Patienten mit Unverträglichkeit
Bei Patienten mit schwerer Unverträglichkeit gegenüber 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
Zum Einnehmen.

4.3 Gegenanzeigen

Isotiorga ist bei schwangeren oder stillenden Frauen kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.6).

Isotiorga ist bei Frauen im gebärfähigen Alter kontraindiziert, es sei denn, es werden alle Bedingungen des Schwangerschaftsverhütungsprogramms eingehalten (siehe Abschnitt 4.4).

Isotiorga ist außerdem kontraindiziert bei Patienten mit einer Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
Isotiorga enthält raffiniertes Sojaöl (Ph.Eur.), hydriertes Pflanzenöl und hydriertes Sojaöl (Ph.Eur.). Daher ist Isotiorga bei Patienten, die gegen Erdnuss oder Soja allergisch sind, kontraindiziert.

Isotiorga 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

ISOTIORGA ist ein starkes menschliches Teratogen, das schwere und lebensbedrohliche Missbildungen beim ungeborenen Kind verursacht.

ISOTIORGA ist streng kontraindiziert bei:

- schwangeren Frauen
- Frauen im gebärfähigen Alter, es sei denn, es werden alle Bedingungen des Schwangerschaftsverhütungsprogramms eingehalten

Schwangerschaftsverhütungsprogramm

Dieses Arzneimittel ist TERATOGEN.

Isotiorga 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 angemessenen Standardbehandlungszyklen mit systemischen Antibiotika und topischer Behandlung therapieresistent ist (siehe Abschnitt 4.1).
- 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 einen 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 Amenorrhö 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 o. g. 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 Arzneimittel 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 Isotiorga angewendet werden, auch bei Patientinnen mit Amenorrhö.

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 Amenorrhö) 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 Isotiorga 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 am selben Tag erfolgen. Die Abgabe von Isotretinoin muss innerhalb von maximal 7 Tagen nach der Verschreibung 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 behandel-

ten Partners nicht ausreicht, um mit teratogenen Effekten von Isotretinoin 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.

Patienten dürfen während und einen Monat nach der Behandlung mit Isotiorga 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 Isotiorga zu unterstützen, wird der Zulassungsinhaber Schulungsmaterialien zur Verfügung stellen, welche die Warnungen zur Teratogenität von Isotiorga 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.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes
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 (LSF) von mindestens 15 verwendet werden.

Aggressive chemische Dermabrasionen und Hautlaserbehandlungen sollten bei Patienten unter Isotretinoin und bis 5-6 Monate nach Therapieende vermieden werden, da ein Risiko einer hypertrophen Narbenbildung 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 einer Schädigung der Haut für eine Dauer von mindestens 6 Monaten nach Therapieende nicht durchgeführt 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 Isotiorga voraussichtlich die Haut und Lippen austrocknet.

Erythema multiforme (EM), Stevens-Johnson-Syndrom (SJS), toxische epidermale Nekrolyse (TEN) und akute generalisierte exanthematische Pustulose (AGEP), die lebensbedrohlich oder tödlich verlaufen können, wurden im Zusammenhang mit einer Behandlung mit Isotretinoin berichtet (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 Isotiorga 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
Anaphylaktische Reaktionen wurden 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.

Isotiorga 10 mg Weichkapseln:
Ponceau 4R. Kann allergische Reaktionen hervorrufen.
Isotiorga 20 mg Weichkapseln:
Gelborange S. Kann allergische Reaktionen hervorrufen.

Augenerkrankungen
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, Isotiorga 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 manchen Fällen können diese zu einer potenziell lebensbedrohlichen Rhabdomyolyse fortschreiten.

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 Dosisstufen, 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 Isotiorga und entsprechender Behandlung.

Benigne intrakranielle Hypertonie
Es wurde über Fälle von benigner intrakranieller Hypertonie berichtet, in einigen Fällen wurden gleichzeitig Tetrazykline angewandt (siehe Abschnitt 4.3 und Abschnitt 4.5). Anzeichen und Symptome einer benignen intrakraniellen Hypertonie sind Kopfschmerzen, Übelkeit und Erbrechen, Sehstörungen und Papillenödem. Patienten, bei denen es zu einer benignen intrakraniellen Hypertonie kommt, müssen Isotiorga sofort absetzen.

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. Vorübergehende und reversible Erhöhungen der Transaminasen wurden 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 Isotiorga 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 Plasmatriglyzeridwerte in Verbindung gebracht. Isotiorga 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.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts
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 Behandlung mit Isotiorga unverzüglich abbrechen.

Fructoseintoleranz
Isotiorga enthält Sorbitol. Patienten mit hereditärer Fructoseintoleranz (HFI) dürfen dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

Hochrisikopatienten
Bei Patienten mit Diabetes, Adipositas, Alkoholismus oder Fettstoffwechselstörungen, die mit Isotiorga behandelt werden, können häufigere Kontrollen der Blutfettwerte und/oder Blutglukose erforderlich sein. Es wurde über erhöhte Nüchternblutzuckerspiegel berichtet und während der Behandlung mit Isotretinoin wurden neu auftretende Diabetesfälle diagnostiziert.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

Fälle von benigner intrakranieller Hypertonie (Pseudotumor cerebri) wurden bei gleichzeitiger Anwendung von Isotretinoin und Tetrazyklinen berichtet. Daher muss die gleichzeitige Behandlung mit Tetrazyklinen vermieden werden (siehe Abschnitt 4.3 und Abschnitt 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 Isotiorga absolut kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Frauen im gebärfähigen Alter müssen einen Monat vor Beginn der Behandlung, während und bis zu einem Monat nach der Behandlung zuverlässige schwangerschaftsverhütende Methoden anwenden. Falls trotz dieser Vorsichtsmaßnahmen während der Behandlung mit Isotiorga oder im folgenden Monat eine Schwangerschaft eintritt, besteht ein großes Risiko äußerst ernsthafter und schwerwiegender Missbildungen für den Fötus.

Zu den fetalen Missbildungen die mit einer Isotretinoin-Exposition in Zusammenhang stehen, gehören Fehlbildungen des Zentralnervensystems (Hydrocephalus, Missbildungen/Fehlbildungen des Kleinhirns, Microcephalus), Dysmorphie des Gesichts, Gaumenspalte, Fehlbildungen des äußeren Gehörgangs (Fehlen der Ohrmuschel, schmaler oder fehlender äußerer 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.

Falls bei einer mit Isotiorga 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.

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 (siehe Abschnitt 4.3).

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.

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

Isotiorga kann möglicherweise die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinflussen.

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 und Abschnitt 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

Einige der Nebenwirkungen im Zusammenhang mit der Verwendung von Isotretinoin sind dosisabhängig. Die Nebenwirkungen klingen im Allgemeinen nach Dosisänderung oder nach Beendigung der Behandlung ab; manche können jedoch auch nach dem Ende der Behandlung bestehen bleiben. Die folgenden Symptome sind die am häufigsten gemeldeten Nebenwirkungen von Isotretinoin: Trockenheit der Haut, Trockenheit der Schleimhäute, z. B. der Lippen (Cheilitis), der Nasenschleimhaut (Epistaxis) und der Augen (Konjunktivitis).

Tabellarische Liste der Nebenwirkungen

Die Häufigkeit der Nebenwirkungen, die anhand von gepoolten Daten aus klinischen Studien mit 824 Patienten und Daten nach der Markteinführung errechnet wurde, ist in der nachstehenden Tabelle aufgeführt. Die Nebenwirkungen sind nachstehend nach MedDRA-Systemorganklassen (SOC) und Häufigkeiten aufgelistet.
Folgende Häufigkeiten wurden definiert: 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 (auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe und SOC werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt*
Infektionen und parasitäre Erkrankungen				Infektionen (der Haut und Schleimhäute) durch grampositive Bakterien	

Störungen des Blutes und Lymphsystems	Thrombozytopenie, Anämie, Thrombozytose, erhöhte Erythrozytensedimentationsrate	Neutropenie		Lymphadenopathie	
Erkrankungen des Immunsystems			Anaphylaktische Reaktionen, Hypersensititvität, 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 Hypertonie, Konvulsionen, Schläfrigkeit, Schwindel	
Augenerkrankungen	Blepharitis, Konjunktivitis, trockenes Auge, Augenreizung			Papillenödem (als Anzeichen einer benignen intrakraniellen Hypertonie), Katarakt, Farbenblindheit (eingeschränktes Farbsehen), Kontaktlinsenintoleranz, Hornhauttrübung, Nachtblindheit, Keratitis, Photophobie, Sehstörungen, verschwommenes Sehen	
Funktionsstörungen des Ohrs und des Labyrinths				Verschlechterung des Hörens	
Gefäßerkrankungen				Vaskulitis (z. B. Wegener-Granulomatose, allergische Vaskulitis)	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Nasopharyngitis, Epistaxis, Nasentrockenheit		Bronchospasmus (insbesondere bei Patienten mit Asthma), Heiserkeit	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts				Entzündliche Darmerkrankung, Kolitis, Ileitis, Pankreatitis, gastrointestinale Blutungen, hämorrhagische Diarrhoe, Übelkeit, Mundtrockenheit (siehe Abschnitt 4.4)	Analfissur

Leber- und Gallenerkrankungen	Erhöhte Transaminasen (siehe Abschnitt 4.4)			Hepatitis	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Pruritus, erythematöser Hautausschlag, Dermatitis, Cheilitis, trockene Haut, lokalisierte Exfoliation, Hautverletzlichkeit (Risiko von Schürfwunden)		Alopezie	Akne fulminans, Verschlimmerung der Akne (Aufflammen der Akne), Erythem (im Gesicht), Exanthem, Haarveränderungen, Hirsutismus, Nageldystrophie, Paronychie, Photosensibilitätsreaktion, pyogenes Granulom, Hyperpigmentierung der Haut, vermehrtes Schwitzen	Erythema multiforme, Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse, akute generalisierte exanthematische Pustulose (AGEP)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Arthralgie, Myalgie, Rückenschmerzen (insbesondere bei Kindern und Jugendlichen)			Arthritis, Kalzinose (Verkalkung von Bändern und Sehnen), vorzeitiger Epiphysenschluss, Exostose (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, vulvovaginale Trockenheit
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort				Granulationsgewebe (vermehrte Bildung), Unwohlsein	
Untersuchungen	Bluttriglyzeride erhöht, High-densitiy-Lipoprotein (HDL) vermindert	Serumcholesterin erhöht, Blutglukose erhöht, Hämaturie, Proteinurie		Kreatinphosphokinase im Blut erhöht	

*auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

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 Anzeichen einer Hypervitaminose A auftreten. Manifestationen einer akuten Vitamin-A-Toxizität sind starke Kopfschmerzen, Übelkeit oder Erbrechen, Schläfrigkeit, Reizbarkeit und Juckreiz. Anzeichen 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, Retinoide zur Behandlung von Akne.

ATC-Code: D10BA01

Wirkmechanismus

Isotretinoin ist ein Stereoisomer von all-trans-Retinsäure (Tretinoin). Der genaue Wirkmechanismus von Isotretinoin ist noch nicht in allen Einzelheiten geklärt, 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 Talgdrüsen assoziiert 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 drei Hauptmetaboliten im Plasma identifiziert: 4-Oxo-Isotretinoin, Tretinoin (all-trans-Retinsäure) 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 sind als diejenigen der Ausgangssubstanz.

Da Isotretinoin und Tretinoin (all-trans-Retinsäure) reversibel verstoffwechselt (interkonvertiert) werden, ist der Metabolismus von Tretinoin mit demjenigen von Isotretinoin verbunden. Schätzungsweise werden 20-30 % einer Isotretinoindosis durch Isomerisierung verstoffwechselt.

Der enterohepatische Kreislauf spielt möglicherweise eine erhebliche Rolle bei der Pharmakokinetik von Isotretinoin beim Menschen. In-vitro-Untersuchungen zum Metabolismus haben gezeigt, 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 Stunden. Die terminale Eliminationshalbwertzeit von 4-Oxo-Isotretinoin ist länger und liegt im Mittel bei 29 Stunden.

Isotretinoin ist ein physiologisches Retinoid und endogene Retinoidkonzentrationen werden innerhalb von ca. zwei Wochen nach Ende der Isotretinoin-Therapie erreicht.

Leberfunktionsstörungen

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

Niereninsuffizienz

Nierenversagen führt zu keiner nennenswerten Reduktion der Plasmaclearance von Isotretinoin oder 4-Oxo-Isotretinoin.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Akute Toxizität
Die akute orale Toxizität von Isotretinoin wurde in verschiedenen Tierspezies bestimmt. Die LD50 liegt bei Kaninchen bei ca. 2.000 mg/kg, bei Mäusen bei ca. 3.000 mg/kg und bei Ratten über 4.000 mg/kg.

Chronische Toxizität
Eine Langzeitstudie an Ratten über 2 Jahre (Isotretinoin-Dosis 2, 8 und 32 mg/kg/d) 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 ein. Die bei Vitamin A beobachteten Veränderungen der Leberzellen traten bei 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 mit Isotretinoin in Tierversuchen gezeigt, dass es teratogen und embryotoxisch ist.
Das teratogene Potenzial von Isotretinoin führt zu therapeutischen Konsequenzen für die Anwendung bei Frauen im gebärfähigen Alter (siehe Abschnitt 4.3, Abschnitt 4.4 und Abschnitt 4.6).

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

all-rac-α-Tocopherolacetat (Ph.Eur.)
Hydriertes Pflanzenöl, (Sojaöl Typ II)
Hydriertes Sojaöl (Ph.Eur.)
Gelbes Wachs
Raffiniertes Sojaöl (Ph.Eur.)
Gelatine
Glycerol
Lösung von partiell dehydratisiertem Sorbitol (Ph.Eur.)
Titandioxid (E171)
Gereinigtes Wasser

Isotiorga 10 mg Weichkapseln
Patentblau V (E131)
Ponceau 4R (E124).

Isotiorga 20 mg Weichkapseln
Gelborange S (E 110).

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern. In der Originalverpackung aufbewahren, und die Blisterpackung im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Orangefarbene Blisterpackungen aus PVC/TE/PVdC/Aluminium-Folie.

Packungsgrößen: 30, 50, 60 und 100 Kapseln

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Laboratoires Bailleul S.A.
14-16 Avenue Pasteur
L-2310 LUXEMBOURG
Luxemburg

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Isotiorga 10 mg Weichkapseln
7003560.00.00

Isotiorga 20 mg Weichkapseln
7003561.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

29.09.2022

10. STAND DER INFORMATION

03.2026

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig