

**1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL**

**IsoGalen®** 10 mg Weichkapseln  
**IsoGalen®** 20 mg Weichkapseln

**2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

*IsoGalen 10 mg Weichkapseln*

Jede Weichkapsel enthält 10 mg Isotretinoin.

Sonstige Bestandteile:

107 mg Raffiniertes Sojaöl/Weichkapsel

20 mg Hydriertes Sojaöl/Weichkapsel  
 25 mg partiell hydriertes Sojaöl/Weichkapsel

*IsoGalen 20 mg Weichkapseln*

Jede Weichkapsel enthält 20 mg Isotretinoin.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

214 mg Raffiniertes Sojaöl/Weichkapsel

40 mg Hydriertes Sojaöl/Weichkapsel  
 50 mg partiell hydriertes Sojaöl/Weichkapsel

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

**3. DARREICHUNGSFORM**

Weichkapsel

*IsoGalen 10 mg Weichkapseln*

Ovale, rot-orange Weichgelatinekapseln (ca. 11 x 7 mm).

*IsoGalen 20 mg Weichkapseln*

Ovale, rot-orange Weichgelatinekapseln (ca. 13 x 8 mm).

**4. KLINISCHE ANGABEN**

**4.1 Anwendungsgebiete**

Schwere Formen der Akne (wie Akne nodularis, Akne conglobata oder Akne mit dem Risiko einer permanenten Narbenbildung), die sich gegenüber adäquaten Standardtherapiezyklen mit systemischen Antibiotika und topischer Therapie als resistent gezeigt haben.

**4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung**

Isotretinoin darf nur von Ärzten oder unter der Aufsicht von Ärzten verschrieben werden, die über das entsprechende Fachwissen zur Anwendung systemischer Retinoide für die Behandlung schwerer Akne verfügen und die eine umfassende Kenntnis der Risiken einer Isotretinoin-Therapie sowie der notwendigen Überwachungsmaßnahmen besitzen.

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

Erwachsene (einschließlich Jugendliche und ältere Menschen) sowie

Kinder ab 12 Jahren:

Die Therapie mit Isotretinoin sollte mit einer Dosis von 0,5 mg/kg pro Tag begonnen werden. Das therapeutische Ansprechen auf Isotretinoin und einige der Nebenwirkungen sind dosisabhängig und variieren von Patient zu Patient. Daher sind während der Therapie individuelle Dosisanpassungen erforderlich. Für die meisten Patienten liegt die Dosis zwischen 0,5–1,0 mg/kg pro Tag.

Die Langzeitremissions- und Rückfallraten sind stärker mit der gegebenen Gesamtdosis verknüpft als mit der Dauer der Therapie oder der Tagesdosis. Es wurde gezeigt, dass bei einer kumulativen Behandlungsdosis von über 120–150 mg/kg kein wesentlicher zusätzlicher Nutzen zu erwarten ist. Die Dauer der Behandlung hängt von der individuellen Tagesdosis ab. Normalerweise ist ein Behandlungszyklus von 16–24 Wochen ausreichend, um eine Remission zu erreichen.

Bei den meisten Patienten wird ein komplettes Abklingen der Akne mit einem einzigen Behandlungszyklus erzielt. Im Falle eines echten Rückfalls kann ein weiterer Behandlungszyklus mit Isotretinoin unter Anwendung derselben Tagesdosis und kumulativen Behandlungsdosis in Erwägung gezogen werden. Da bis zu 8 Wochen nach Beendigung der Behandlung eine weitere Verbesserung der Akne beobachtet werden kann, sollte ein weiterer Behandlungszyklus erst nach Ablauf dieses Zeitraums in Betracht gezogen werden.

Kinder:

IsoGalen wird nicht empfohlen für die Anwendung bei Kindern unter 12 Jahren aufgrund des Fehlens von Daten zur Wirksamkeit und Unbedenklichkeit.

**Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz**

Bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz muss die Behandlung mit einer niedrigeren Dosis (z. B. 10 mg/Tag) begonnen werden. Die Dosis sollte dann auf bis zu 1 mg/kg/Tag oder auf die vom Patienten maximal tolerierte Dosis erhöht werden (siehe Abschnitt 4.4).

**Patienten mit Unverträglichkeit**

Bei Patienten, die eine schwere Unverträglichkeit gegenüber der empfohlenen Dosis zeigen, kann die Behandlung mit einer geringeren Dosis fortgesetzt werden, wodurch sich jedoch die Therapiedauer verlängert und das Rezidivrisiko erhöht. Um bei diesen Patienten die bestmögliche Wirkung zu erzielen, sollte die Behandlung in der Regel mit der höchsten tolerierten Dosierung fortgesetzt werden.

**4.3 Gegenanzeigen**

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

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

Isotretinoin ist außerdem kontraindiziert bei Patienten mit:

- Leberinsuffizienz
- übermäßig erhöhten Blutfettwerten
- Hypervitaminose A
- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, Soja, Erdnüsse oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile

Oder bei Patienten:

- die gleichzeitig mit Tetracyklinen behandelt werden (siehe Abschnitt 4.5).

**4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

**Teratogene Effekte**

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

**IsoGalen 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.

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

- Die Patientin leidet an schwerer Akne (wie Akne nodularis, Akne conglobata oder Akne mit dem Risiko einer permanenten Narbenbildung), die sich gegenüber adäquaten Standardtherapiezyklen mit systemischen Antibiotika und topischer Therapie als resistent gezeigt haben (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 Me-

thode 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 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 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 Pra-

xis) 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 Abgabeeschränkungen**

Für Frauen im gebärfähigen Alter müssen Verordnungen von IsoGalen 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 IsoGalen 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 IsoGalen behandelten Partners nicht ausreicht, um mit teratogenen Effekten von IsoGalen 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 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.

#### **Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes**

Gelegentlich wird in der Anfangsphase der Behandlung eine akute Verschlechterung der Akne beobachtet. Diese klingt jedoch im Laufe der Behandlung, normalerweise innerhalb von 7–10 Tagen, wieder ab und erfordert in der Regel keine Dosisanpassung.

Eine Exposition gegenüber intensivem Sonnenlicht oder UV-Strahlen ist zu vermeiden. Wenn erforderlich, muss ein Sonnenschutzmittel mit einem hohen Lichtschutzfaktor (LSF) von mindestens 15 verwendet werden.

Während der Behandlung mit Isotretinoin und für einen Zeitraum von 5–6 Monaten nach Ende der Behandlung dürfen sich die Patienten keiner aggressiven chemischen Dermabrasion oder Hautlaserbehandlung unterziehen, da das Risiko hypertropher Narbenbildung in atypischen Regionen und seltener postinflammatorischer Hyper- oder Hypopigmentierung in den behandelten Regionen besteht. Eine Wachsenthhaarung ist bei Patienten, die mit Isotretinoin behandelt werden, für eine Dauer von mindestens 6 Monaten nach Ende der Behandlung zu vermeiden, da das Risiko besteht, dass die Epidermis mit abgezogen wird.

Die gleichzeitige Anwendung von Isotretinoin und topischen Keratolytika oder Schälmitteln zur Aknebehandlung sollte vermieden werden, da es vermehrt zu lokalen Reizungen kommen kann (siehe Abschnitt 4.5).

Die Patienten sollten darauf hingewiesen werden, ab Beginn der Isotretinoin-Therapie eine feuchtigkeitsspendende Hautsalbe oder -creme und einen Lippenpflegestift zu verwenden, da Isotretinoin voraussichtlich zu einer Austrocknung der Haut und Lippen führt.

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 regelmäßig auf schwere Hautreaktionen untersucht werden. Wenn der Verdacht auf eine schwere Hautreaktion besteht, soll die Einnahme von Isotretinoin beendet werden.

#### **Allergische Reaktionen**

Selten wurden anaphylaktische Reaktionen gemeldet, in einigen Fällen nach einer früheren topischen Exposition gegenüber Retinoiden. Über allergische Hautreaktionen wird selten berichtet. Es wurden schwere Fälle von allergischer Vaskulitis, oftmals einhergehend mit Purpura (blauen und roten Flecken) an den Extremitäten und mit extrakutaner Beteiligung, gemeldet. Schwere allergische Reaktionen erfordern einen Abbruch der Therapie und eine sorgfältige Überwachung.

#### **Augenerkrankungen**

Trockene Augen, Hornhauttrübungen, vermindertes Nachtsehen und Keratitis bilden sich für gewöhnlich nach Beendigung der Therapie zurück. Fälle trockener Augen, die nach Absetzen der Behandlung nicht abgeklungen sind, wurden berichtet. Bei trockenen Augen kann die Anwendung einer Augensalbe zur Befeuchtung oder eines Tränenersatzmittels Abhilfe schaffen. Es kann zu einer Unverträglichkeit gegen Kontaktlinsen kommen, so dass der Patient während der Behandlung unter Umständen eine Brille tragen muss.

Auch über eine Verminderung des Nachtsehens wurde berichtet, die bei einigen Patienten plötzlich eintrat (siehe Abschnitt 4.7). Patienten mit Sehstörungen sollten zur Untersuchung an einen Augenarzt überwiesen werden. Unter Umständen muss Isotretinoin abgesetzt werden.

#### **Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen**

Es wurde über Myalgie, Arthralgie und erhöhte Kreatinphosphokinasewerte im Serum bei Patienten, die mit Isotretinoin behandelt werden, berichtet, insbesondere bei solchen, die anstrengende körperliche Aktivitäten ausüben (siehe Abschnitt 4.8).

Nach mehrjähriger Anwendung in sehr hohen Dosen zur Behandlung von Keratinisationsstörungen traten Knochenveränderungen, wie vorzeitiger Epiphysenschluss, Hyperostose und Verkalkung von Sehnen und Bändern, auf. Die Höhe der Dosis, Dauer der Behandlung und kumulative Gesamtdosis lagen bei diesen Patienten in der Regel weit über den Empfehlungen zur Aknebehandlung.

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 IsoGalen und entsprechender Behandlung.

#### **Idiopathische (benigne) intrakranielle Hypertension (Pseudotumor cerebri)**

Es wurde über Fälle einer idiopathischen intrakraniellen Hypertension berichtet, wobei einige Patienten gleichzeitig Tetrazykline erhielten (siehe Abschnitt 4.3 und Abschnitt 4.5). Die Symptomatik einer idiopathischen intrakraniellen Hypertension ist unter anderem gekennzeichnet durch Kopfschmerzen, Übelkeit und Erbrechen, Sehstörungen und Papillenödem. Patienten, bei denen eine idiopathische intrakranielle Hypertension auftritt, müssen die Einnahme von Isotretinoin unverzüglich abbrechen.

#### **Leber- und Gallenerkrankungen**

Die Leberenzyme müssen vor der Behandlung, 1 Monat nach Therapiebeginn und im Anschluss alle 3 Monate, sofern keine häufigere Überwachung klinisch indiziert ist, kontrolliert werden. Es wurde über vorübergehende und reversible Erhöhungen der Lebertransaminasen berichtet. In vielen Fällen lagen diese Änderungen im Normalbereich, und die Werte kehrten während der Behandlung auf das Ausgangsniveau zurück. Sollte eine klinisch relevante Erhöhung der Transaminasewerte jedoch dauerhaft anhalten, muss eine Reduktion der Dosis oder ein Abbruch der Therapie in Erwägung gezogen werden.

#### **Niereninsuffizienz**

Niereninsuffizienz und Nierenversagen haben keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Isotretinoin. Isotretinoin kann daher Patienten mit Niereninsuffizienz verabreicht werden. Es wird jedoch empfohlen, dass diese Patienten mit einer geringen Dosis beginnen, und die Dosis schrittweise auf die maximal tolerierte Dosis erhöht wird (siehe Abschnitt 4.2).

#### **Fettstoffwechsel**

Die Serumlipide (Nüchternwerte) müssen vor der Behandlung, 1 Monat nach

Therapiebeginn und im Anschluss alle 3 Monate, sofern keine häufigere Überwachung klinisch indiziert ist, kontrolliert werden. Erhöhte Serumlipidwerte normalisieren sich in der Regel nach einer Reduktion der Dosis oder nach Beendigung der Therapie und können auch auf diätetische Maßnahmen ansprechen.

Isotretinoin wurde mit einer Erhöhung des Triglyzeridspiegels im Plasma in Verbindung gebracht. Isotretinoin muss abgesetzt werden, wenn die Hypertriglyzeridämie nicht auf ein akzeptables Niveau eingestellt werden kann oder wenn Zeichen einer Pankreatitis auftreten (siehe Abschnitt 4.8). Werte über 800 mg/dl oder 9 mmol/l sind in manchen Fällen auf eine akute Pankreatitis zurückzuführen, die tödlich verlaufen kann.

**Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts**

Isotretinoin wurde mit entzündlichen Darmerkrankungen (einschließlich Ileitis regionalis) bei Patienten ohne anamnestic bekannte Darmstörungen in Verbindung gebracht. Beim Auftreten schwerer (hämorrhagischer) Diarrhö muss der Patient die Einnahme von Isotretinoin unverzüglich abbrechen.

**Hochrisikopatienten**

Bei Patienten, die an Diabetes, Adipositas, Alkoholismus oder einer Fettstoffwechselstörung leiden und die mit Isotretinoin behandelt werden, sind unter Umständen häufigere Kontrollen der Serumlipidwerte und/oder des Blutzuckerspiegels erforderlich. Es wurde über erhöhte Nüchternblutzuckerwerte berichtet, und während der Isotretinoin-Therapie wurden neue Fälle von Diabetes diagnostiziert.

**4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Aufgrund des Risikos einer Hypervitaminose A dürfen die Patienten nicht gleichzeitig Vitamin-A-Präparate einnehmen.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Isotretinoin und Tetrazyklinen wurde über Fälle einer idiopathischen (benignen) intrakraniellen Hypertension (Pseudotumor cerebri) berichtet. Daher muss die gleichzeitige Behandlung mit Tetrazyklinen vermieden werden (siehe Abschnitt 4.3 und Abschnitt 4.4).

**Methotrexat**

Erhöhtes Risiko einer Hepatotoxizität. Patienten, die mit Retinoiden und Methotrexat behandelt werden, müssen auf klinische Symptome und Zeichen einer Hepatotoxizität überwacht werden.

Die gleichzeitige Anwendung von Isotretinoin und topischen Keratolytika oder Schälmitteln zur Aknebehandlung sollte vermieden werden, da es vermehrt zu lokalen Reizungen kommen kann (siehe Abschnitt 4.4).

**4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

**In der Schwangerschaft ist die Behandlung mit Isotretinoin absolut kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Sollte trotz der Vorsichtsmaßnahmen während der Behandlung mit Isotretinoin oder im darauf folgenden Monat eine Schwangerschaft eintreten, besteht ein hohes Risiko äußerst ernsthafter und schwerwiegender Missbildungen des Fötus.**

Zu den fetalen Missbildungen, die mit einer Isotretinoin-Exposition in Zusammenhang stehen, zählen Missbildungen des Zentralnervensystems (Hydrozephalus, Missbildungen/Anomalien des Kleinhirns, Mikrozephalie), Gesichtsdeformitäten, Gaumenspalte, Fehlbildungen des Außenohrs (fehlendes Außenohr, kleiner oder fehlender äußerer Gehörgang), Fehlbildungen der Augen (Mikrophthalmie), kardiovaskuläre Fehlbildungen (kono-

Tabelle 1:

Infektionen und parasitäre Erkrankungen:	
Sehr selten (kann bis zu 1 von 10.000 Patienten betreffen)	Infektion (der Haut und Schleimhäute) durch grampositive Bakterien
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems:	
Sehr häufig (kann mehr als 1 von 10 Patienten betreffen)	Anämie, erhöhte Erythrozytensedimentationsrate, Thrombozytopenie, Thrombozytose
Häufig (kann bis zu 1 von 10 Patienten betreffen)	Neutropenie
Sehr selten (kann bis zu 1 von 10.000 Patienten betreffen)	Lymphadenopathie
Erkrankungen des Immunsystems:	
Selten (kann bis zu 1 von 1000 Patienten betreffen)	Allergische Hautreaktion, anaphylaktische Reaktionen, Überempfindlichkeit
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen:	
Sehr selten (kann bis zu 1 von 10.000 Patienten betreffen)	Diabetes mellitus, Hyperurikämie
Psychiatrische Erkrankungen:	
Selten (kann bis zu 1 von 1000 Patienten betreffen)	Depression, Verstärkung von Depressionen, Aggressivität, Angst, Stimmungsschwankungen
Sehr selten (kann bis zu 1 von 10.000 Patienten betreffen)	Suizide, Suizidversuche, Suizidgedanken, psychotische Störungen, Verhaltensauffälligkeiten
Erkrankungen des Nervensystems:	
Häufig (kann bis zu 1 von 10 Patienten betreffen)	Kopfschmerzen
Sehr selten (kann bis zu 1 von 10.000 Patienten betreffen)	Idiopathische intrakranielle Hypertension, Krampfanfälle, Schläfrigkeit, Schwindel
Augenerkrankungen:	
Sehr häufig (kann mehr als 1 von 10 Patienten betreffen)	Blepharitis, Konjunktivitis, trockene Augen, Augenreizung
Sehr selten (kann bis zu 1 von 10.000 Patienten betreffen)	Verschwommenes Sehen, Linsentrübung, Farbenblindheit (eingeschränktes Farbsehen), Unverträglichkeit gegen Kontaktlinsen, Hornhauttrübung, vermindertes Nachtsehen, Keratitis, Papillenödem (als Zeichen einer idiopathischen intrakraniellen Hypertension), Photophobie, Sehstörungen
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths:	
Sehr selten (kann bis zu 1 von 10.000 Patienten betreffen)	Verschlechtertes Hörvermögen
Gefäßerkrankungen:	
Sehr selten (kann bis zu 1 von 10.000 Patienten betreffen)	Vaskulitis (z.B. Wegener-Granulomatose, allergische Vaskulitis)

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums:	
Häufig (kann bis zu 1 von 10 Patienten betreffen) Sehr selten (kann bis zu 1 von 10.000 Patienten betreffen)	Epistaxis, Nasentrockenheit, Nasopharyngitis Bronchospasmen (vor allem bei Patienten mit Asthma), Heiserkeit
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:	
Sehr selten (kann bis zu 1 von 10.000 Patienten betreffen)	Kolitis, Ileitis, trockener Rachen, gastrointestinale Blutungen, hämorrhagische Diarrhö und entzündliche Darmerkrankung, Übelkeit, Pankreatitis (siehe Abschnitt 4.4)
Leber- und Gallenerkrankungen:	
Sehr häufig (kann mehr als 1 von 10 Patienten betreffen) Sehr selten (kann bis zu 1 von 10.000 Patienten betreffen)	Erhöhte Transaminasen (siehe Abschnitt 4.4) Hepatitis
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:	
Sehr häufig (kann mehr als 1 von 10 Patienten betreffen)  Selten (kann bis zu 1 von 1000 Patienten betreffen) Sehr selten (kann bis zu 1 von 10.000 Patienten betreffen)	Cheilitis, Dermatitis, trockene Haut, lokalisierte Exfoliation, Pruritus, erythematöser Hautausschlag, Verletzlichkeit der Haut (Gefahr von Hautabschürfungen) Alopezie Akne fulminans, Verschlimmerung (Auf-flammen) der Akne, Erythem (im Gesicht), Exanthem, Haarveränderungen, Hirsutismus, Nageldystrophie, Paronychie, Photosensibilitätsreaktion, 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 Knochenerkrankungen:	
Sehr häufig (kann mehr als 1 von 10 Patienten betreffen) Sehr selten (kann bis zu 1 von 10.000 Patienten betreffen)	Arthralgie, Myalgie, Rückenschmerzen (insbesondere bei jugendlichen Patienten) Arthritis, Kalzinose (Verkalkung der Sehnen und Bänder), vorzeitiger Epiphysenschluss, Exostosen (Hyperostose), verringerte Knochendichte, Tendonitis, Rhabdomyolyse
Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)	Sakroiliitis
Erkrankungen der Nieren und Harnwege:	
Sehr selten (kann bis zu 1 von 10.000 Patienten betreffen) Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)	Glomerulonephritis Urethritis
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse:	
Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)	Sexuelle Dysfunktion einschließlich erektiler Dysfunktion und verminderter Libido, Gynäkomastie, vulvovaginale Trockenheit
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort:	
Sehr selten (kann bis zu 1 von 10.000 Patienten betreffen)	Granulationsgewebe (vermehrte Bildung), Unwohlsein
Untersuchungen:	
Sehr häufig (kann mehr als 1 von 10 Patienten betreffen) Häufig (kann bis zu 1 von 10 Patienten betreffen) Sehr selten (kann bis zu 1 von 10.000 Patienten betreffen)	Triglyzeridspiegel im Blut erhöht, Lipoproteine hoher Dichte (HDL) vermindert Cholesterin im Blut erhöht, Blutglukose erhöht, Hämaturie, Proteinurie Kreatinphosphokinase im Blut erhöht

trunkale Defekte wie Fallot-Tetralogie, Transposition der großen Gefäße, Septumdefekte), Fehlbildungen der Thy-musdrüse und der Nebenschilddrüsen. Des Weiteren ist die Inzidenz von Spontanaborten erhöht.

Wenn bei einer mit Isotretinoin behandelten Frau eine Schwangerschaft eintritt, muss die Behandlung abgebrochen werden und die Patientin muss zur Untersuchung und Beratung an einen Spezialisten für Teratologie oder einen Arzt mit Erfahrung auf diesem Gebiet überwiesen werden.

**Stillzeit**

Isotretinoin ist stark lipophil, daher ist ein Übertritt von Isotretinoin in die Muttermilch sehr wahrscheinlich. Wegen der möglichen Nebenwirkungen bei der Mutter und dem exponierten Kind ist die Anwendung von Isotretinoin bei stillenden Müttern kontraindiziert.

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

IsoGalen hat geringen oder mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Während der Behandlung mit Isotretinoin trat in einer Reihe von Fällen vermindertes Nachtsehen auf, das in seltenen Fällen auch nach der Behandlung anhält (siehe Abschnitt 4.4 und Abschnitt 4.8). Da dies bei einigen Patienten plötzlich eintrat, müssen die Patienten auf dieses potenzielle Problem aufmerksam gemacht und ermahnt werden, beim Führen eines Fahrzeugs oder Bedienen von Maschinen vorsichtig zu sein.

Sehr selten wurden Schläfrigkeit, Schwindel und Sehstörungen gemeldet. Die Patienten sind darauf hinzuweisen, dass sie, sollten bei ihnen diese Nebenwirkungen auftreten, kein Fahrzeug führen, keine Maschinen bedienen und an keinen anderen Aktivitäten teilnehmen dürfen, bei denen diese Beschwerden sie selbst oder Dritte gefährden könnten.

**4.8 Nebenwirkungen**

Die folgenden Beschwerden sind die am häufigsten gemeldeten Nebenwirkungen von Isotretinoin: Trockenheit der Schleimhäute, z.B. der Lippen (Cheilitis), der Nasenschleimhäute (Epistaxis) und der Augen (Konjunktivitis), Trockenheit der Haut. Einige der Nebenwirkungen, die mit der Anwendung von Isotretinoin assoziiert sind, sind dosisabhängig. Die Nebenwirkungen klingen in der Regel nach einer Dosisanpassung oder einem Abbruch der Behandlung ab, einige können jedoch auch nach Ende der Behandlung anhalten.

Die Häufigkeit von Nebenwirkungen ist nachstehend in Tabelle 1 gemäß folgender Konvention angegeben:

Sehr häufig (kann mehr als 1 von 10 Patienten betreffen); Häufig (kann bis zu 1 von 10 Patienten betreffen); Gelegentlich (kann bis zu 1 von 100 Patienten betreffen); Selten (kann bis zu 1 von 1000 Patienten betreffen); Sehr selten (kann bis zu 1 von 10.000 Patienten betreffen); Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Die Inzidenz der unerwünschten Ereignisse wurde anhand von gepoolten Daten aus klinischen Studien an 824 Patienten und anhand von nach der Markteinführung eingegangenen Daten 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, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

#### 4.9 Überdosierung

Isotretinoin ist ein Vitamin-A-Derivat. Die akute Toxizität von Isotretinoin ist zwar gering, bei einer versehentlichen Überdosierung könnten jedoch Zeichen einer Hypervitaminose A auftreten. Eine akute Vitamin-A-Toxizität äußert sich durch starke Kopfschmerzen, Übelkeit oder Erbrechen, Schläfrigkeit, Reizbarkeit und Juckreiz. Die Symptomatik einer versehentlichen oder bewussten Überdosierung mit Isotretinoin dürfte ähnlich sein. Es ist anzunehmen, dass diese Beschwerden reversibel sind und ohne die Notwendigkeit einer Behandlung abklingen.

### 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

#### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Aknemittel zur systemischen Anwendung, Retinoide zur Behandlung von Akne  
ATC-Code: D10B A01

#### **Wirkmechanismus**

Isotretinoin ist ein Stereoisomer der all-trans-Retinsäure (Tretinoin). Der genaue Wirkmechanismus von Isotretinoin wurde zwar noch nicht in allen Einzelheiten aufgeklärt, es wurde jedoch festgestellt, dass die beobachtete Verbesserung des klinischen Bilds der schweren Akne mit der Unterdrückung der Talgdrüsenaktivität und einer histologisch nachgewiesenen

Reduktion der Größe der Talgdrüsen zusammenhängt. Des Weiteren wurde eine entzündungshemmende Wirkung von Isotretinoin auf die Haut festgestellt.

#### **Wirksamkeit**

Die Hyperkeratinisierung der Epithelauskleidung der Talgdrüsenfollikel führt zur Abschilferung von Korneozyten in den Ductus und zu dessen Blockade durch Keratin und überschüssigen Talg. In der Folge kommt es zur Bildung eines Komodos und schließlich zu entzündlichen Läsionen. Isotretinoin hemmt die Proliferation der Sebozyten und scheint bei Akne durch eine Normalisierung des Differenzierungsprogramms zu wirken. Talg bildet den wesentlichen Nährboden für das Wachstum von Propionibacterium acnes, sodass eine reduzierte Talgproduktion die bakterielle Besiedelung des Ductus 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 die Anwendung am Menschen verfügbar ist. Die Extrapolation von Ergebnissen aus Studien am Hund lässt jedoch auf eine ziemlich geringe und variable systemische Bioverfügbarkeit schließen. Wenn Isotretinoin zusammen mit Nahrung eingenommen wird, 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 die Anwendung beim Menschen verfügbar ist. Es liegen kaum Daten zur Verteilung von Isotretinoin ins menschliche Gewebe vor. Die Isotretinoin-Konzentration in der Epidermis beträgt nur die Hälfte der Serumkonzentration. Die Isotretinoin-Konzentration im Plasma beträgt wegen der geringen Penetration von Isotretinoin in Erythrozyten das ca. 1,7-Fache der Konzentration in Vollblut.

##### **Biotransformation**

Nach oraler Anwendung von Isotretinoin wurden drei Hauptmetaboliten im Plasma identifiziert: 4-Oxo-Isotretinoin, Tretinoin (all-trans-Retinsäure) und 4-Oxo-Tretinoin. Diese Metaboliten haben in verschiedenen In-vitro-Tests eine biologische Aktivität gezeigt. Für 4-Oxo-Isotretinoin wurde in einer klinischen Studie nachgewiesen, dass es einen signifikanten Beitrag zur Aktivität von Isotretinoin leistet (Reduktion der Talgabsonderung, obwohl

es keine Wirkung auf die Plasmakonzentration von Isotretinoin und Tretinoin hat). Zu den weiteren, weniger wichtigen Metaboliten gehören Glucuronidkonjugate. Der Hauptmetabolit ist 4-Oxo-Isotretinoin, dessen Plasmakonzentration im Fließgleichgewicht 2,5-fach höher liegt als die der Ausgangssubstanz.

Isotretinoin und Tretinoin (all-trans-Retinsäure) werden reversibel verstoffwechselt (ineinander umgewandelt), d.h., der Stoffwechsel von Tretinoin ist mit dem von Isotretinoin verknüpft. Es wurde geschätzt, dass 20–30% einer Isotretinoin-Dosis über Isomerisierung verstoffwechselt werden.

Der enterohepatische Kreislauf spielt möglicherweise eine wesentliche Rolle in der Pharmakokinetik von Isotretinoin beim Menschen.

Metabolische In-vitro-Studien haben gezeigt, dass mehrere CYP-Enzyme an der Verstoffwechslung von Isotretinoin zu 4-Oxo-Isotretinoin und Tretinoin beteiligt sind. Keine der einzelnen Isoformen scheint dabei eine dominierende Rolle zu spielen. Isotretinoin und seine Metaboliten haben keinen signifikanten Einfluss auf die CYP-Enzymaktivität.

##### **Ausscheidung**

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

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

##### **Pharmakokinetik bei speziellen Patientengruppen**

Da Isotretinoin bei Patienten mit gestörter Leberfunktion kontraindiziert ist, liegen für diese Patientengruppe nur wenige Daten zur Kinetik von Isotretinoin 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 bei verschiedenen Tierarten bestimmt. Die LD<sub>50</sub> beträgt bei Kaninchen ca. 2.000 mg/kg, bei Mäusen 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/Tag) ergab Hinweise auf teilweisen Haarausfall und erhöhte Triglyzeridwerte im Plasma in den höheren Dosisgruppen. Das Nebenwirkungsspektrum von Isotretinoin beim Nager ähnelt somit stark dem von Vitamin A, allerdings umfasst es nicht die massive Gewebe- und Organverkalkung, die für Vitamin A bei Ratten beobachtet wurde. Die für Vitamin A beobachteten Leberzellveränderungen traten bei Isotretinoin nicht auf.

Alle beobachteten Nebenwirkungen des Hypervitaminose-A-Syndroms bildeten sich nach Absetzen von Isotretinoin spontan wieder zurück. Selbst Versuchstiere in einem schlechten Allgemeinzustand erholten sich innerhalb von 1–2 Wochen weitgehend.

#### Teratogenität

Wie andere Vitamin-A-Derivate hat sich Isotretinoin im Tierversuch als teratogen und embryotoxisch erwiesen.

Wegen der möglichen teratogenen Wirkung von Isotretinoin ergeben sich therapeutische Konsequenzen bezüglich der Anwendung bei Frauen im gebärfähigen Alter (siehe Abschnitt 4.3, Abschnitt 4.4 und Abschnitt 4.6).

#### Fertilität

In therapeutischen Dosen beeinträchtigt Isotretinoin nicht die Menge, Motilität und Morphologie von Sperma und gefährdet nicht die Bildung und Entwicklung des Embryos vonseiten des Mannes, der Isotretinoin einnimmt.

#### Mutagenität

Isotretinoin hat sich weder in In-vitro-Versuchen noch in In-vivo-Tierversuchen als mutagen oder karzinogen erwiesen.

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

#### Kapselinhalt:

Gelbes Wachs  
Raffiniertes Sojaöl (Ph.Eur.)  
Hydriertes Sojaöl (Ph.Eur.)  
Partiell hydriertes Sojaöl

#### Kapsel:

Gelatine  
Glycerol  
Titandioxid (E 171)  
Eisen(III)-oxid (E 172)  
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H<sub>2</sub>O (E 172)

### 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30°C lagern

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/PE/PVDC-Aluminium-Blisterpackungen  
Packungsgrößen:  
30, 50, 60, 98, 100 und 120 Weichkapseln

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen

Nicht eingenommene Kapseln sind an die Apotheke zurückzugeben.

## 7. INHABER DER ZULASSUNG

GALENpharma GmbH  
Wittland 13  
24109 Kiel

## 8. ZULASSUNGSNUMMER

*IsoGalen 10 mg Weichkapseln:*  
71368.00.00  
*IsoGalen 20 mg Weichkapseln:*  
71369.00.00

## 9. DATUM DER VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

10. November 2009

## 10. STAND DER INFORMATION

Januar 2024

## 11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig