

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ciscutan 10 mg – Kapseln

Ciscutan 20 mg – Kapseln

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Weichkapsel enthält 10 mg oder 20 mg Isotretinoin.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Ciscutan 10 mg enthält pro Kapsel:

Raffiniertes Sojaöl 132,80 mg

Partiell hydriertes Sojaöl 7,70 mg

Sorbitol (E420) 5,31 mg

Ponceau 4R (E124) 0,0026 mg

Ciscutan 20 mg enthält pro Kapsel:

Raffiniertes Sojaöl 265,60 mg

Partiell hydriertes Sojaöl 15,40 mg

Sorbitol (E420) 16,985 mg

Ponceau 4R (E124) 0,3360 mg

Ciscutan enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Kapsel.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Weichkapsel

Ciscutan 10 mg sind hell violette längliche Weichkapseln, die eine gelb/orange, undurchsichtige und viskose Flüssigkeit enthalten.

Ciscutan 20 mg sind kastanienbraune längliche Weichkapseln, die eine gelb/orange, undurchsichtige und viskose Flüssigkeit enthalten.

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 sind.

Ciscutan wird angewendet bei Erwachsenen und bei Jugendlichen ab 12 Jahren.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

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

Dosierung

Erwachsene einschließlich Jugendlicher (ab 12 Jahren) und älterer Menschen (ab 65 Jahren):

Die Isotretinoinbehandlung soll mit einer Dosis von 0,5 mg/kg täglich begonnen werden. Das therapeutische Ansprechen auf Isotretinoin und einige der Nebenwirkungen sind dosisabhängig und unterscheiden sich von Patient zu Patient. Daher ist während der Behandlung eine individuelle Dosisanpassung erforderlich. Für die meisten Patienten liegt die Dosis in einem Bereich von 0,5-1,0 mg/kg pro Tag.

Langzeitremission und Rezidivraten hängen 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 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 der gleichen kumulativen Behandlungsdosis in Betracht gezogen werden. Da eine weitere Besserung der Akne bis zu 8 Wochen nach Absetzen der Therapie beobachtet werden kann, ist eine weitere Behandlungsphase nicht vor Ablauf dieses Zeitraums in Betracht zu ziehen.

Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz

Bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz ist die Behandlung mit einer niedrigeren Dosis zu beginnen (z.B. 10 mg/Tag). Die Dosis ist dann auf bis zu 1 mg/kg/Tag oder bis zur vom Patienten vertragenen Maximaldosis zu erhöhen (siehe Abschnitt 4.4). Wenn die Behandlung mit einer niedrigeren Dosis fortgesetzt wird, hat dies eine längere Behandlungsdauer und ein höheres Rezidivrisiko zur Folge.

Kinder (unter 12 Jahren)

Isotretinoin ist nicht zur Behandlung von präpubertärer Akne indiziert. Ciscutan wird aufgrund nicht ausreichender Daten zur Sicherheit für die Anwendung bei Kindern nicht empfohlen.

Patienten mit einer Unverträglichkeit

Bei Patienten mit schwerer Unverträglichkeit der empfohlenen Dosis kann die Behandlung mit einer niedrigeren Dosis fortgesetzt werden. Dies hat eine längere Behandlungsdauer und ein höheres Rezidivrisiko zur Folge. Um bei diesen Patienten die größtmögliche Wirksamkeit zu erzielen, sollte die Behandlung normalerweise mit der höchstmöglichen verträglichen Dosis fortgesetzt werden.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Die Kapseln sind einmal oder zweimal täglich zusammen mit Nahrung einzunehmen.

4.3 Gegenanzeigen

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 kontraindiziert bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, Soja, Erdnuss, oder gegen einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Isotretinoin ist ebenfalls 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

Ciscutan ist ein starkes Teratogen für Menschen, das häufig schwere und lebensbedrohliche Missbildungen beim ungeborenen Kind verursacht.

Ciscutan 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:

- Ciscutan ist bei Erwachsenen und bei Jugendlichen ab 12 Jahren in folgenden Indikationen zugelassen (siehe Abschnitt 4.1):
 - 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 sind.
- 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 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 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 Abgabeeschränkungen

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

Nach der Markteinführung wurden in Zusammenhang mit der Anwendung von Isotretinoin Fälle von schweren Hautreaktionen (z.B. Erythema multiforme (EM), Stevens-Johnson Syndrom (SJS) und Toxische Epidermale Nekrolyse (TEN)) berichtet. Da diese Ereignisse schwer von anderen möglicherweise auftretenden Hautreaktionen (siehe Abschnitt 4.8) zu unterscheiden sein können, sollten Patienten auf diese Symptome hingewiesen und sorgfältig darauf hin überwacht werden. Wenn eine schwere Hautreaktion vermutet wird, sollte die Behandlung mit Isotretinoin abgebrochen werden.

Zu Beginn der Behandlung werden gelegentlich akute Exazerbationen von Akne beobachtet, diese klingen aber gewöhnlich bei fortgesetzter Therapie, normalerweise innerhalb von 7 - 10 Tagen, ab und erfordern meist keine Dosisanpassung.

Die Exposition gegenüber intensivem Sonnenlicht oder UV-Strahlen sollte vermieden werden. Wenn nötig, sollte ein Sonnenschutzmittel mit einem hohen Schutzfaktor von mindestens SPF 15 verwendet werden.

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

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

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

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.

Funktionsstörungen des Bewegungsapparates, des Bindegewebes und der Knochen

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 zur Entwicklung einer Rhabdomyolyse führen, einem möglicherweise lebensbedrohlichen Zustand.

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 Ciscutan 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 Isotretinoinbehandlung 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 an Patienten mit Niereninsuffizienz gegeben werden. Es wird jedoch empfohlen, dass die Patienten mit einer niedrigen Dosis beginnen und die Dosis allmählich auf die maximal verträgliche Dosis erhöht wird (siehe Abschnitt 4.2).

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) Diarrhöe sollten die Patienten die Isotretinoinbehandlung unverzüglich abbrechen.

Allergische Reaktionen

Über anaphylaktische Reaktionen wurde selten, in einigen Fällen nach früherer topischer Exposition gegenüber Retinoiden berichtet. Über allergische Hautreaktionen wird selten berichtet. Es wurden schwere Fälle von allergischer Vaskulitis, häufig mit Purpura (blaue und rote Flecken) an den Extremitäten und extrakutaner Beteiligung gemeldet. Schwere allergische Reaktionen erfordern ein Absetzen der Behandlung und eine sorgfältige Überwachung.

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.

Fructoseintoleranz

Dieses Arzneimittel enthält Sorbitol. Patienten mit hereditärer Fructoseintoleranz (HFI) dürfen dieses Arzneimittel nicht einnehmen/erhalten.

Ponceau 4R (E124) kann allergische Reaktionen hervorrufen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Aufgrund der Gefahr einer Hypervitaminose A sollen 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 keratolytischen oder exfoliativen Mitteln zur Behandlung der Akne sollte vermieden werden da sich eine lokale Reizung verstärken 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 und 4.4). Frauen im gebärfähigen Alter müssen wirksame Verhütungsmethoden kontinuierlich 1 Monat vor, während und bis 1 Monat nach Ende der Behandlung benutzen. Falls trotz der Vorsichtsmaßnahmen während der Behandlung mit Isotretinoin oder im folgenden Monat eine Schwangerschaft eintritt, besteht ein hohes Risiko einer sehr schweren und ersten Missbildung des Feten.

Zu den fetalen Missbildungen die mit einer Isotretinoin-Exposition assoziiert sind, zählen Missbildungen des Zentralnervensystems (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 stark lipophil, daher ist der Übertritt von Isotretinoin in die Muttermilch sehr wahrscheinlich. Aufgrund des Potenzials von Nebenwirkungen für die Mutter und das exponierte Kind ist die Anwendung von Isotretinoin bei stillenden Müttern kontraindiziert.

Fertilität

Isotretinoin in therapeutischen Dosen hat keinen Einfluss auf die Zahl, Motilität und Morphologie der Spermien und stellt seitens der Männer, die Isotretinoin einnehmen, keine Gefährdung für die embryonale und fetale Entwicklung dar.

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

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

Unter der Behandlung mit Isotretinoin trat in einer Reihe von Fällen Nachtblindheit auf, die sich in seltenen Fällen auch nach der Behandlung nicht normalisiert hat (siehe 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 Fahrzeuges zu setzen, keine Maschinen zu bedienen und auch keine Aktivitäten zu unternehmen, bei denen das Auftreten der 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 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 (Cheilitis), der Nasenschleimhaut (Epistaxis) und der Augen (Konjunktivitis).

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:

Sehr häufig:	($\geq 1/10$)
Häufig:	($\geq 1/100$, $< 1/10$)
Gelegentlich:	($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)
Selten:	($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)
Sehr selten:	($< 1/10.000$)
Nicht bekannt	(Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Infektionen und parasitäre Erkrankungen:

Sehr selten: Infektionen (der Haut und Schleimhäute) durch grampositive Bakterien

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems:

Sehr häufig: Anämie, erhöhte Blutsenkungsgeschwindigkeit, Thrombozytopenie, Thrombozytose
Häufig: Neutropenie
Sehr selten: Lymphadenopathie

Erkrankungen des Immunsystems:

Selten: Allergische Hautreaktionen, anaphylaktische Reaktionen, Überempfindlichkeit

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen:

Sehr selten: Diabetes mellitus, Hyperurikämie

Psychiatrische Erkrankungen:

Selten: Depression, Verstärkung von Depressionen, Aggressivität, Angst, Stimmungsschwankungen
Sehr selten: Suizide, Suizidversuche, Suizidgedanken, psychotische Störungen, Verhaltensauffälligkeiten

Erkrankungen des Nervensystems:

Häufig: Kopfschmerzen
Sehr selten: Benigne intrakranielle Hypertension, Krämpfe, Schläfrigkeit, Schwindel

Augenerkrankungen:

Sehr häufig: Blepharitis, Konjunktivitis, trockenes Auge, Augenreizung
Sehr selten: Verschwommensehen, Katarakt, Farbenblindheit (eingeschränktes Farbsehen), Kontaktlinsenunverträglichkeit, Hornhauttrübung, Nachtblindheit, Keratitis, Papillenödem (als Zeichen einer benignen intrakraniellen Hypertension), Photophobie, Sehstörungen

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths:

Sehr selten: Verschlechterung des Hörens

Gefäßkrankungen:

Sehr selten: Vaskulitis (z.B. Wegener'sche Granulomatose, allergische Vaskulitis)

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums:

Häufig: Nasenbluten, Nasentrockenheit, Nasopharyngitis

Sehr selten: Bronchospasmus (insbesondere bei Patienten mit Asthma), Heiserkeit

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:

Sehr selten: Kolitis, Ileitis, Trockenheit des Rachenraums, gastrointestinale Blutungen, hämorrhagische Darmerkrankung und entzündliche Darmerkrankung, Übelkeit, Pankreatitis (siehe Abschnitt 4.4)

Leber- und Gallenerkrankungen:

Sehr häufig: Erhöhte Transaminasen (siehe Abschnitt 4.4)

Sehr selten: Hepatitis

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:

Sehr häufig: Lippenentzündung, Dermatitis, trockene Haut, lokale Exfoliation, Juckreiz, erythematöser Hautausschlag, Verletzlichkeit der Haut (Gefahr von Schürfwunden)

Selten: Alopezie

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

Nicht bekannt: Erythema multiforme, Stevens-Johnson Syndrom, Toxische Epidermale Nekrolyse

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen:

Sehr häufig: Arthralgie, Myalgie, Rückenschmerzen (insbesondere bei Kindern und jugendlichen Patienten)

Sehr selten: Arthritis, Kalzinose (Kalzifizierung von Bändern und Sehnen), vorzeitiger Epiphysenschluss, Exostose (Hyperostose), verminderte Knochendichte, Tendinitis, Rhabdomyolyse

Nicht bekannt: Sakroiliitis

Erkrankungen der Nieren und Harnwege:

Sehr selten: Glomerulonephritis

Nicht bekannt: Urethritis

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Nicht bekannt: Sexuelle Dysfunktion einschließlich erektiler Dysfunktion und verminderter Libido, Gynäkomastie, vulvovaginale Trockenheit

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort:

Sehr selten: Granulationsgewebe (vermehrte Bildung von), Unwohlsein

Untersuchungen:

Sehr häufig: Serumtriglyzeride erhöht, High-density-Lipoprotein vermindert

Häufig: Serumcholesterin erhöht, Blutglucose erhöht, Hämaturie, Proteinurie

Sehr selten: Blutkreatininphosphokinase erhöht

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

Sojaproteine können sehr selten allergische Reaktionen hervorrufen.
Ponceau R4 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 über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 WIEN
ÖSTERREICH
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: <http://www.basg.gv.at/>

4.9 Überdosierung

Isotretinoin ist ein Vitamin-A-Derivat. Obwohl die akute Toxizität von Isotretinoin gering ist, können bei versehentlicher Überdosierung Zeichen einer Hypervitaminose A auftreten. Manifestationen einer akuten Vitamin-A-Toxizität sind starke Kopfschmerzen, Übelkeit oder Erbrechen, Schläfrigkeit, Reizbarkeit oder Juckreiz. Zeichen und Symptome von versehentlicher oder bewusster Überdosierung mit Isotretinoin dürften ähnlich sein. Von diesen Symptomen ist zu erwarten, dass sie reversibel sind und ohne die Notwendigkeit einer Behandlung abklingen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Aknemittel zur systemischen Anwendung, Retinoide zur Behandlung der Akne, Isotretinoin
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 histologischen nachgewiesenen Reduktion der Größe der Talgdrüsen verbunden ist. Des Weiteren wurde ein dermal entzündungshemmender Effekt von Isotretinoin festgestellt.

Wirksamkeit

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Die Resorption von Isotretinoin aus dem Gastrointestinaltrakt ist variabel und 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 im hohen Maße an Plasmaproteine, hauptsächlich Albumin (99,9%), gebunden. Das Verteilungsvolumen von Isotretinoin beim Menschen wurde nicht bestimmt, da Isotretinoin nicht als intravenöses Präparat für die Anwendung bei Menschen verfügbar ist. Es liegen kaum Informationen zur Verteilung von Isotretinoin ins menschliche Gewebe vor. Die Konzentrationen von Isotretinoin in der Epidermis sind nur halb so hoch wie diejenigen im Serum. Aufgrund geringer Penetration von Isotretinoin in die roten Blutkörperchen sind die Plasmakonzentrationen von Isotretinoin ca. 1,7-mal so hoch wie diejenigen im Vollblut.

Biotransformation

Nach oraler Gabe von Isotretinoin wurden drei Hauptmetaboliten im Plasma identifiziert: 4-Oxo-Isotretinoin, Tretinoin (all-trans-Retinolsäure) und 4-Oxo-Tretinoin. Diese Metaboliten haben in verschiedenen In-vitro-Tests biologische Aktivität gezeigt. Für 4-Oxo-Isotretinoin wurde in einer klinischen Studie nachgewiesen, dass es einen erheblichen Beitrag zur Aktivität von Isotretinoin leistet (Reduktion der Talgabsonderungsrate, obwohl es keine Wirkung auf den Plasmaspiegel von Isotretinoin und Tretinoin hat). Weitere weniger wichtige Metaboliten umfassen Glukuronidkonjugate. Der Hauptmetabolit ist 4-Oxo-Isotretinoin mit Plasmakonzentrationen im Steady State, die 2,5-mal höher liegen als diejenigen der Ausgangssubstanz.

Da Isotretinoin und Tretinoin (all-trans-Retinolsäure) reversibel verstoffwechselt (interkonvertiert) werden, ist der Metabolismus von Tretinoin mit demjenigen von Isotretinoin verbunden. Es wurde geschätzt, dass 20–30 % einer 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 Eliminationshalbwertszeit der unveränderten Substanz bei Patienten mit Akne im Mittel bei 19 Stunden. Die terminale Eliminationshalbwertszeit von 4-Oxo-Isotretinoin ist länger, im Mittel bei 29 Stunden.

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

Pharmakokinetik bei speziellen Patientengruppen

Leberinsuffizienz

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 etwa 2000 mg/kg, bei Mäusen bei etwa 3000 mg/kg und bei Ratten bei über 4000 mg/kg.

Chronische Toxizität

Eine Langzeitstudie an Ratten über 2 Jahre (Isotretinoindosen 2, 8 und 32 mg/kg/Tag) ergab Hinweise auf einen partiellen Haarausfall und erhöhte Plasmatriglyzeridspiegel in den höheren Dosisgruppen. Das Nebenwirkungsspektrum von Isotretinoin bei Nagetieren gleicht demnach stark dem von Vitamin A, beinhaltet aber nicht die massive Gewebe- und Organverkalkungen, wie sie unter Vitamin A bei der Ratte beobachtet werden. Die unter Vitamin A beobachteten Leberzellveränderungen traten unter Isotretinoin nicht auf.

Alle beobachteten Nebenwirkungen des Hypervitaminose A-Syndroms waren nach dem Absetzen von Isotretinoin spontan reversibel. Sogar Versuchstiere in schlechtem Allgemeinzustand erholten sich größtenteils innerhalb von 1 – 2 Wochen wieder.

Teratogenität

Wie auch für andere Vitamin A-Abkömmlinge konnte in tierexperimentellen Untersuchungen gezeigt werden, dass Isotretinoin teratogen und embryotoxisch ist.

Aufgrund des teratogenen Potentials von Isotretinoin ergeben sich therapeutische 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*- bzw. *In-vivo*-Tierversuchen zur Mutagenität als nicht mutagen erwiesen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Ciscutan 10 mg:

<i>Kapsel­f­üllung:</i>	Raffiniertes Sojaöl	<i>Kapsel­h­ülle:</i>	Gelatine
	All-rac- α -Tocopherol		Glycerol
	Natriumedetat		Sorbitol (E 420)
	Butylhydroxyanisol (E 320)		Gereinigtes Wasser
	Hydriertes Pflanzenöl		Ponceau 4R (E 124)
	Partiell hydriertes Sojaöl		Schwarzes Eisenoxid (E 172)
	Gelbes Wachs		Titandioxid (E 171).

Ciscutan 20 mg:

<i>Kapsel­f­üllung:</i>	Raffiniertes Sojaöl	<i>Kapsel­h­ülle:</i>	Gelatine
	All-rac- α -Tocopherol		Glycerol
	Natriumedetat		Sorbitol (E 420)
	Butylhydroxyanisol (E 320)		Gereinigtes Wasser
	Hydriertes Pflanzenöl		Ponceau 4R (E 124)
	Partiell hydriertes Sojaöl		Indigocarmin (E 172)
	Gelbes Wachs		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.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/PVDC/Aluminium-Blister-Packung

Packungsgrößen: 20, 30, 50, 60, 90 und 100 Kapseln.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verbrauchte Ciscutan - Kapseln müssen an den Apotheker zurückgegeben werden.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Pelpharma Handels GmbH
Wohndorfweg 36
A-3001 Tulbing

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Ciscutan 10mg - Kapseln: 1-24652

Ciscutan 20mg - Kapseln: 1-24653

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 05. September 2002

Datum der Verlängerung der Zulassung: 14. Juli 2006

10. STAND DER INFORMATION

Februar 2025

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten

In Österreich verfügbare Packungsgrößen.

Ciscutan 10 mg: 30 Kapseln

Ciscutan 20 mg: 30 und 100 Kapseln