

Bahnhofstrasse 110
CH - 8001 Zürich

Telefon: 044 225 41 41
Telefax: 044 225 41 42
www.hautzone.ch



Merkblatt zur Isotretinoinbehandlung

Unerwünschte Wirkungen

Die meisten Nebenwirkungen von Isotretinoin sind dosisabhängig. Bei der empfohlenen Dosierung ist das Ausmass der Nebenwirkungen in Anbetracht des schweren Krankheitsbildes für den Patienten im Allgemeinen annehmbar. Folgende Nebenwirkungen wurden beobachtet:

Blut, lymphatisches System

In seltenen Fällen sind Veränderungen des roten und des weissen Blutbildes (zum Beispiel Anämie, Neutropenie und seltene Fälle von Agranulozytose), Zu- und Abnahme der Thrombozytenzahlen und erhöhte Senkungsgeschwindigkeit beobachtet worden. Vereinzelt wurde über Hyperurikämie (zuviel Harnsäure), Maturie und Proteinurie, Vaskulitis (z.B. Wegener'sche Granulomatose, allergische Vaskulitis), berichtet.

Immunsystem

Vereinzelt wurde über allergische Reaktionen berichtet.

Metabolismus, Ernährungsstörungen

Symptome im Zusammenhang mit einer A-Hypervitaminose

Die folgenden Symptome sind die am häufigsten gemeldeten Nebenwirkungen von Isotretinoin: Trockenheit der Haut und der Schleimhäute, z.B. der Lippen, Trockenheit der Nasenschleimhaut (Nasenbluten), des Pharynx (Heiserkeit), der Augen (Konjunktivitis, reversible Trübung der Hornhaut und Unverträglichkeit gegenüber Kontaktlinsen).

Serumlipide

Erhöhungen der Serumtriglycerid- (ca. 25 % der Patienten) und Cholesterinwerte (ca. 7 % der Patienten) wie auch Abnahme der HDL (ca. 15 % der Patienten) sind häufig beobachtet worden, vor allem in hoher Dosierung und bei prädisponierten Patienten (Anamnese mit Lipidstoffwechselstörung, Diabetes, Übergewicht, Alkoholismus). Auch diese Veränderungen sind dosisabhängig und normalisieren sich rasch nach Dosisreduktion oder Absetzen. Bei Anstieg der Serumtriglyceride und des Cholesterins auf den doppelten oberen Normwert oder darüber muss die Dosis reduziert und die weitere Behandlung überdacht werden. Bei Fortbestand der pathologischen Laborwerte nach Reduzierung der Dosis ist das Präparat abzusetzen. Unter der Behandlung mit Isotretinoin besteht bei Patienten mit hohem Serum-Triglyceridspiegel (800 mg/dl, resp. 9.1 mmol/l) das Risiko, eine Pankreatitis zu entwickeln. Eine akute Pankreatitis kann potentiell einen letalen Verlauf nehmen. Einzelfälle von tödlichen Pankreatitiden unter Isotretinoin sind bekannt.

Nervensystem

Seltene Fälle von Nausea (Übelkeit), Kopfschmerzen, Schwitzen, Hörstörungen in bestimmten Frequenzbereichen wurden gemeldet. Gelegentlich wurden ZNS-Störungen beobachtet, z.B. Krampfanfälle. Vereinzelt sind Fälle von

benigner intrakranieller Druckerhöhung (Pseudotumor cerebri) beobachtet worden (einige dieser Patienten wurden gleichzeitig mit Tetracyklinen behandelt; vgl. auch Kontraindikationen und Interaktionen).

Psyche

Isotretinoin wurde in Verbindung gebracht mit dem Auftreten depressiver Zustände, zum Teil mit Besserung nach Absetzen und Wiederauftreten nach erneuter Gabe. Auf mögliche Suizid-Gefährdung ist zu achten (vgl. Vorsichtsmassnahmen). Auch über Verhaltensstörungen und psychotische Zustände wurde berichtet.

Augen / Sehstörungen

Trockenheit der Augen, welche bis über ein Jahr nach Absetzen von Isotretinoin persistieren kann, kann häufig zu Konjunktivitis und reversibler Trübung der Hornhaut führen. Mit milder Augensalbe wird die Konjunktivitis gebessert. Unverträglichkeitserscheinungen können dazu führen, dass Kontaktlinsenträger für die Dauer der Behandlung Brillen tragen müssen. Über vereinzelte Fälle von Dunkeladaptationsstörungen (verringertes Nachtsehen), reversible Farbsehstörungen und Linsenkatarakten ist berichtet worden. Vereinzelt wurden Fälle von Sehstörungen und Photophobie beobachtet.

Das Auftreten einer Keratitis im Zusammenhang mit der Behandlung mit Isotretinoin wird in seltenen Fällen beobachtet und hängt möglicherweise mit dem Syndrom des "trockenen Auges" zusammen. Die Patienten - insbesondere jene mit dem Syndrom des "trockenen Auges" - sollten daher auf die Bildung einer Keratitis hin überwacht werden.

Respiration, thorakale- und/oder sternale Störungen

Aufgrund vereinzelt aufgetretener Fälle von Bronchospasmus ist bei entsprechender Veranlagung Vorsicht geboten.

Gastrointestinaltrakt

Über Auftreten von Übelkeit, entzündlichen Darmerkrankungen wie Kolitis, Ileitis und Blutungen wurde berichtet.

Leber und/oder Galle

Vorübergehende und reversible Erhöhungen der Leber-Transaminasen sind häufig beobachtet worden. Obwohl solche Veränderungen sich oft noch im Normbereich bewegen und noch während der Therapie auf die Ausgangswerte zurückgehen können, sind Fälle beschrieben worden, die zu Dosisreduktion oder Absetzen von Isotretinoin Anlass gaben. Bei Anstieg der Transaminasen auf den doppelten oberen Normwert oder darüber muss die Dosis reduziert und die weitere Behandlung überdacht werden. Bei Fortbestand der pathologischen Laborwerte nach Reduzierung der Dosis ist das Präparat abzusetzen. Einzelfälle von Hepatitis, die möglicherweise mit dem Präparat zusammenhängen, sind beobachtet worden.

Haut und subkutanes Gewebe

Anfänglich kann es unter Isotretinoin zu einer vorübergehenden Verschlimmerung der Akne kommen; unter fortgesetzter Behandlung mit Isotretinoin macht sie jedoch einer fortschreitenden Besserung des Hautbefundes Platz.

Exantheme, Pruritus, Gesichtserthem / Dermatitis facialis, Schwitzen, eitrige Granulome, Paronychie, Nageldystrophie, verstärkte Bildung von Granulationsgeweben, lokale oder systemische Infektionen mit Grampositiven Mikroorganismen (*Staphylococcus aureus*), reversibler Haarausfall (in Einzelfällen persistierend), irreversibel dünnes Haar, Hirsutismus, Hyperpigmentation, Lichtempfindlichkeit, photoallergische Reaktionen, Hautverletzlichkeit.

In seltenen Fällen kann eine erhöhte Empfindlichkeit für Sonnenbrand auftreten.

Einzelfälle von Akne fulminans und Lymphadenopathie wurden mitgeteilt. Ein Kausalzusammenhang scheint nicht gegeben zu sein.

Skelettmuskeln, Bindegewebe, Knochen

In seltenen Fällen wurden Muskel- und Gelenkschmerzen (mit oder ohne erhöhte Serum-CPK-Werte) beobachtet. Knochenveränderungen und Hyperostosen sind bei Kindern (zum Beispiel vorzeitige Epiphysenschlüsse) und Erwachsenen, die wegen anderen Indikationen über längere Zeit mit hohen Dosen Isotretinoin behandelt wurden, aufgetreten.

Nach langjähriger Therapie mit Etreinat, einem anderen Retinoid, traten bei einem Patienten spinale Hyperostosen, Tendinitis und Verkalkungen spinaler Bänder auf, die zu einer Kompression des Rückenmarks führten. Obwohl Isotretinoin nicht für Langzeitbehandlungen vorgesehen ist, muss bei unsachgemässer Langzeitbehandlung auf die Möglichkeit dieser Nebenwirkungen hingewiesen werden. Nach Abschluss einer üblichen Behandlung wegen

zystischer Akne konnten gelegentlich minimale Hyperostosen und Arthritis festgestellt werden. Wegen der Möglichkeit solcher Knochenveränderungen ist für jeden Patienten eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Analyse unerlässlich.

Nieren und Harnwege

Vereinzelt wurde über Glomerulonephritis berichtet.

Jedem einzelnen Patienten muss die Möglichkeit des Auftretens von Nebenwirkungen mitgeteilt werden.

Vorsichtsmassnahmen

Überprüfung der Leberfunktion (Transaminasen)

- vor der Behandlung
- 1 Monat nach Behandlungsbeginn
- im Abstand von 3 Monaten
- Bei Risikopatienten sind häufigere Kontrollen notwendig

Bei Anstieg der Transaminasen auf den doppelten oberen Normwert oder darüber muss die Dosis reduziert und die weitere Behandlung überdacht werden. Bei Fortbestand der pathologischen Laborwerte nach Reduzierung der Dosis ist das Präparat abzusetzen.

Überprüfung der Serumlipide

vor der Behandlung (Nüchternwerte dass heisst 12 Std. Nahrungskarenz nur bei erhöhten werten)

- 1 Monat nach Behandlungsbeginn, dann alle 2 – 3 Monate
- am Ende der Behandlungsperiode
- Bei Risikopatienten (Anamnese mit Lipidstoffwechselstörung, Diabetes, Übergewicht, Alkoholismus) sind häufigere Kontrollen notwendig.
- Erhöhung: Triglyceride (bei ca. 25% der Patienten), Cholesterin (bei ca. 7% der Patienten) Abnahme: HDL-Cholesterin (bei ca. 15% der Patienten)

Bei Anstieg der Serumtriglyceride und des Cholesterins auf den doppelten oberen Normwert oder darüber muss die Dosis reduziert und die weitere Behandlung überdacht werden.

Bei Fortbestand der pathologischen Laborwerte nach Reduzierung der Dosis ist das Präparat abzusetzen.

Bei hohen Serum-Triglyceridspiegeln ($>800\text{mg/dl} = >9.1\text{mmol/l}$) besteht das Risiko, eine Pankreatitis (Bauschspeicheldrüsenentzündung) zu entwickeln. Einzelne Fälle tödlich verlaufender Pankreatiden unter Isotretinoin sind bekannt.

Blutzucker

Bei bekanntem oder vermutetem Diabetes sowie bei Risikopatienten (Anamnese mit Lipidstoffwechselstörung, Diabetes, Übergewicht, Alkoholismus) werden häufigere Blutzuckerbestimmungen empfohlen.

Schwangerschaft verboten (siehe auch Abschnitt «Anwendung von Isotretinoin bei gebärfähigen Frauen»)

Schwangerschaftstests durchführen:

- Innerhalb von 11 Tagen vor Behandlungsbeginn zwingend
- Während der Behandlung monatlich empfohlen
- 4 Wochen nach Ende der Behandlung empfohlen

Blutspende untersagt

- Während der Behandlung mit Isotretinoin und bis zu einem Monat danach darf kein Blut gespendet werden.

Psyche

Isotretinoin wurde in Verbindung gebracht mit unerwünschten Wirkungen auf die Psyche, namentlich depressiven Zuständen, Psychosen und selten Suizidgedanken, Suizidversuchen und Suiziden. Ein Wirkmechanismus, der diese Nebenwirkungen erklären könnte, ist nicht bekannt. Auf solche Symptome ist zu achten und die mögliche Suizid-Gefährdung ist ernst zu nehmen.

- Absetzen von Isotretinoin®
- zusätzliche diagnostische und therapeutische Massnahmen sind in Betracht zu ziehen

Ausführliche Angaben über unerwünschte Wirkungen und Vorsichtsmassnahmen entnehmen Sie bitte dem Arzneimittelkompendium der Schweiz.

Checkliste für Frauen im gebärfähigen Alter

Diese Checkliste gilt für alle Frauen im gebärfähigen Alter. Auch für Frauen, die wegen bestehender Unfruchtbarkeit keine Kontrazeptiva anwenden (ausser nach opeativer Entfernung der Gebärmutter) oder angeben, dass sie weder sexuell aktiv sind noch geschlechtliche Kontakte vorhaben.

Isotretinoin bleibt für jede Frau in gebärfähigem Alter so lange kontraindiziert, bis eine jede der folgenden Bedingungen erfüllt ist:

- Es ist darauf Verlass, dass die Patientin (Bei Minderjährigen ihre gesetzlichen Vertreter) die ärztlichen Anordnungen verstehen und durchführen.
- Die Patientin ist fähig, die zwingend vorgeschriebene Kontrazeption zuverlässig und regelmässig durchzuführen.
- Für jede gebärfähige Frau, die mit Isotretinoin behandelt wird, ist es unerlässlich, dass sie sich einen Monat vor, während und einen Monat nach der Behandlung einer wirksamen und dauernden Kontrazeption unterzieht.
- Sie wurde vor möglichen Kontrazeptionsversagern gewarnt. Sollte trotzdem während einer Behandlung mit Isotretinoin und im Laufe von einem Monat danach eine Schwangerschaft eintreten, so besteht ein grosses Risiko schwerster Missbildungen des Fetus (Kiefer-Gaumendefekte, Hirnanlagestörungen usw.). Ausserdem ist das Risiko von Spontanaborten erhöht.
- Es wurde ihr klar vor Augen geführt, dass eine Schwangerschaft unter Isotretinoin eine Interruptio (Abtreibung) bedeutet.
- Die Therapie sollte erst am 2. oder 3. Tag der nächsten normalen Menstruation beginnen oder bei klar ausgeschlossener Zeugungsmöglichkeit.
- Gebärfähige Patientinnen müssen vom Arzt vor Beginn der Behandlung mündlich und schriftlich ausführlich über die Gefahr schwerster Missbildungen, über die Vorsichtsmassnahmen und über das eingegangene Risiko sowie die eventuellen Konsequenzen einer Schwangerschaft, die während einer Behandlung mit Isotretinoin oder innerhalb eines Monats nach deren Beendigung eintritt, informiert werden.
- Eine kontinuierliche und wirksame Kontrazeption muss auch im Falle von Nachbehandlungen, unabhängig von der behandlungsfreien Zeit, durchgeführt und auf einen Monat danach ausgedehnt werden.

Kontraindikationen

- Schwangerschaft
- Frauen im gebärfähigen Alter, welche die Bedingungen gemäss der Checkliste (siehe Abschnitt Anwendung von Isotretinoin bei gebärfähigen Frauen) nicht lückenlos erfüllen
- Stillzeit
- Leberinsuffizienz
- gleichzeitige Einnahme von Vitamin A oder vorbestehende Hypervitaminose A
- Patientinnen und Patienten mit stark erhöhten Blutlipidwerten
- Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff- oder einem der Hilfsstoffe
- Kombination mit Tetracyklinen (Gefahr eines Pseudotumors cerebri)