

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Aknenormin® 5 mg Weichkapseln

Aknenormin® 10 mg Weichkapseln

Aknenormin® 20 mg Weichkapseln

Aknenormin® 40 mg Weichkapseln

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Aknenormin 5 mg: jede Weichkapsel enthält 5 mg Isotretinoin.

Aknenormin 10 mg: jede Weichkapsel enthält 10 mg Isotretinoin.

Aknenormin 20 mg: jede Weichkapsel enthält 20 mg Isotretinoin.

Aknenormin 40 mg: jede Weichkapsel enthält 40 mg Isotretinoin.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Jede 5 mg Weichkapsel enthält:

- ca. 73 mg Sojaöl [raffiniertes Sojaöl, hydriertes Sojaöl und hydriertes Pflanzenöl (Sojaöl, Typ II)] und
- bis zu 4 mg Sorbitol

Jede 10 mg Weichkapsel enthält:

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

Jede 20 mg Weichkapsel enthält:

- ca. 294 mg Sojaöl [raffiniertes Sojaöl, hydriertes Sojaöl und hydriertes Pflanzenöl (Sojaöl, Typ II)]
- bis zu 7 mg Sorbitol und
- weniger als 1 mg Gelborange S (E 110).

Jede 40 mg Weichkapsel enthält:

- ca. 588 mg Sojaöl [raffiniertes Sojaöl, hydriertes Sojaöl und hydriertes Pflanzenöl (Sojaöl, Typ II)]
- bis zu 10 mg Sorbitol und
- weniger als 1 mg Ponceau 4R (E 124)

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Weichkapsel

Aknenormin 5 mg: hellorange, Größe 2, ovale Weichkapseln. Die Kapsellänge beträgt ca. 9,5 mm und die Breite ca. 5,7 mm.

Aknenormin 10 mg: violett, Größe 3, ovale Weichkapseln. Die Kapsellänge beträgt ca. 11,1 mm und die Breite ca. 6,8 mm.

Aknenormin 20 mg: gebrochen weiß bis cremefarben, Größe 6, ovale Weichkapseln. Die Kapsellänge beträgt ca. 13,8 mm und die Breite ca. 8,1 mm.

Aknenormin 40 mg: lila, Größe 12, ovale Weichkapseln. Die Kapsellänge beträgt ca. 16,1 mm und die Breite ca. 10,1 mm.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Schwere Formen der Akne (wie noduläre Akne oder Akne conglobata oder Akne mit dem Risiko einer dauerhaften Narbenbildung), die gegen angemessene Standardtherapien mit systemischen Antibiotika und topische Therapien resistent sind.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Aknenormin ist nur von oder unter Aufsicht von Ärzten zu verschreiben, die über Erfahrung in der Anwendung systemischer Retinoide zur Behandlung schwerer Akne und ein umfassendes Verständnis der Risiken der Isotretinoin-Therapie sowie die Überwachungsanforderungen verfügen.

Die Kapseln sind ein- oder zweimal täglich zusammen mit einer Mahlzeit einzunehmen.

Kinder

Aknenormin soll nicht zur Behandlung von präpubertärer Akne angewendet werden und wird bei Kindern unter 12 Jahren aufgrund fehlender Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit nicht empfohlen.

Erwachsene, einschließlich Jugendlicher und älterer Menschen:

Die Isotretinoin-Behandlung soll mit einer Dosis von 0,5 mg/kg täglich begonnen werden. Das therapeutische Ansprechen auf Isotretinoin und einige der Nebenwirkungen sind dosisabhängig und bei Patienten unterschiedlich. Dies erfordert eine individuelle Dosisanpassung während der Behandlung. Bei den meisten Patienten liegt die Dosis zwischen 0,5 und 1,0 mg/kg pro Tag. Langfristige Remissions- und Rückfallraten hängen enger mit der verabreichten Gesamtdosis zusammen als mit der Behandlungsdauer oder der Tagesdosis. Es wurde gezeigt, dass über eine kumulative Behandlungsdosis von 120-150 mg/kg hinaus kein wesentlicher Zusatznutzen zu erwarten ist. Die Dauer der Behandlung hängt von der individuellen Tagesdosis ab. Ein Behandlungsverlauf von 16-24 Wochen reicht normalerweise aus, um eine Remission zu erreichen.

Bei der Mehrzahl der Patienten wird die Akne mit einem einzigen Behandlungszyklus vollständig beseitigt. Im Falle eines definitiven Rückfalls kann ein weiterer Zyklus der Isotretinoin-Therapie unter Anwendung der gleichen Tagesdosis und der gleichen kumulativen Behandlungsdosis in Betracht gezogen werden. Da eine weitere Verbesserung der Akne bis zu 8 Wochen nach Absetzen der Behandlung beobachtet werden kann, soll ein weiterer Behandlungsverlauf erst nach Ablauf dieses Zeitraums in Betracht gezogen werden.

Patienten mit Nierenfunktionsstörung

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

Patienten mit einer Unverträglichkeit

Bei Patienten mit schwerer Unverträglichkeit gegenüber der empfohlenen Dosis kann die Behandlung mit einer niedrigeren Dosis fortgesetzt werden, was eine längere Therapiedauer und ein höheres Rückfallrisiko zur Folge hat. Um bei diesen Patienten die maximal mögliche Wirksamkeit zu erreichen, soll die Dosis normalerweise mit der höchst tolerierten Dosis fortgesetzt werden.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

4.3 Gegenanzeigen

Aknenormin ist bei schwangeren oder stillenden Frauen kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.6). Aknenormin ist bei Frauen im gebärfähigen Alter kontraindiziert, sofern nicht alle Bedingungen des Schwangerschaftsverhütungsprogramms erfüllt sind (siehe Abschnitt 4.4).

Aknenormin ist auch bei Patienten mit Überempfindlichkeit gegen Isotretinoin oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteilen kontraindiziert. Aknenormin enthält raffiniertes Sojaöl, hydriertes Pflanzenöl und hydriertes Sojaöl. Daher ist Aknenormin bei Patienten, die gegen Erdnüsse oder Soja allergisch sind, kontraindiziert.

Aknenormin ist auch bei Patienten

- mit Leberinsuffizienz
- mit übermäßig erhöhten Blutfettwerten
- mit Hypervitaminose A
- die gleichzeitig mit Tetracyclinen behandelt werden (siehe Abschnitt 4.5)

kontraindiziert.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Teratogene Effekte

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

Aknenormin 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.

Aknenormin ist bei Frauen im gebärfähigen Alter kontraindiziert, sofern nicht alle der folgenden Bedingungen des Schwangerschaftsverhütungsprogramms erfüllt sind:

- Sie hat schwere Akne (wie noduläre Akne oder Akne conglobata oder Akne mit dem Risiko einer dauerhaften Narbenbildung), die gegen angemessene Standardtherapien mit systemischen Antibiotika und topische Therapien resistent ist (siehe Abschnitt 4.1).
- Das Schwangerschaftspotential muss für alle Patientinnen bewertet werden
- Sie versteht das teratogene Risiko.
- Sie versteht die Notwendigkeit einer strengen monatlichen Überwachung.

- Sie versteht und akzeptiert die Notwendigkeit einer wirksamen Empfängnisverhütung ohne Unterbrechung 1 Monat vor Beginn der Behandlung, während der gesamten Behandlungsdauer, und 1 Monat nach Behandlungsende. Es sollten mindestens eine hochwirksame Verhütungsmethode (d.h. eine benutzerunabhängige Form) oder zwei sich ergänzende benutzerabhängige Verhütungsmethoden angewendet werden.
- Die individuelle Situation einer Patientin sollte bei der Auswahl der Verhütungsmethode beurteilt und die Patientin in die Diskussion miteinbezogen werden, um ihr Engagement und die Einhaltung der gewählten Maßnahmen zu gewährleisten.
- Selbst wenn sie Amenorrhoe hat, muss sie alle Hinweise zur wirksamen Empfängnisverhütung befolgen.
- Sie ist informiert und versteht die möglichen Folgen einer Schwangerschaft. Sie ist sich im Klaren, dass sie sich bei einem Risiko dass eine Schwangerschaft eingetreten ist oder bei einem Schwangerschaftsverdacht unverzüglich an einen Arzt wenden muss.
- Sie versteht die Notwendigkeit und akzeptiert, sich vor, idealerweise monatlich während der Behandlung und 1 Monat nach Beendigung der Behandlung einem Schwangerschaftstest zu unterziehen.
- Sie hat bestätigt, dass sie die Gefahren und notwendigen Vorsichtsmaßnahmen im Zusammenhang mit der Anwendung von Isotretinoin verstanden hat.

Diese Bedingungen betreffen auch Frauen, die derzeit nicht sexuell aktiv sind, es sei denn, der verschreibende Arzt ist der Ansicht, dass zwingende Gründe dafür vorliegen, dass kein Schwangerschaftsrisiko besteht.

Der verschreibende Arzt muss sicherstellen, dass:

- die Patientin die oben aufgeführten Bedingungen für die Schwangerschaftsprävention, einschließlich der Bestätigung, dass sie über ein angemessenes Verständnis verfügt, erfüllt.
- die Patientin hat die oben genannten Bedingungen anerkannt.
- die Patientin versteht, dass sie konsequent und korrekt eine hochwirksame Methode zur wirksamen Empfängnisverhütung (d.h. eine benutzerunabhängige Form) oder zwei sich ergänzende benutzerabhängige Formen der Empfängnisverhütung für mindestens 1 Monat vor Behandlungsbeginn, weiterhin während des gesamten Behandlungszeitraums und mindestens 1 Monat nach Beendigung der Behandlung anwenden muss.
- negative Schwangerschaftstestergebnisse vor, während und 1 Monat nach Behandlungsende vorliegen müssen. Die Daten und Ergebnisse von Schwangerschaftstests sollten dokumentiert werden.

Wenn bei einer mit Isotretinoin behandelten Frau eine Schwangerschaft auftritt, muss die Behandlung abgebrochen werden, und die Patientin sollte zur Abklärung und Beratung an einen auf Teratologie spezialisierten oder erfahrenen Arzt überwiesen werden.

Wenn eine Schwangerschaft nach Beendigung der Behandlung auftritt, besteht weiterhin das Risiko einer ernsthaften und schwerwiegenden Fehlbildung des Fötus. Dieses Risiko bleibt bestehen, bis das Produkt vollständig ausgeschieden wurde, was bis zu einem Monat nach Behandlungsende dauert.

Empfängnisverhütung

Patientinnen müssen umfassende Informationen zur Schwangerschaftsprävention erhalten und sollten zur Empfängnisverhütungsberatung überwiesen werden, wenn sie keine wirksame Empfängnisverhütung anwenden. Wenn der verschreibende Arzt nicht in der Lage ist, solche Informationen bereitzustellen, sollte die Patientin an den entsprechenden Arzt überwiesen werden.

Als Mindestanforderung müssen Patientinnen im gebärfähigen Alter mindestens eine hochwirksame Verhütungsmethode (d.h. eine benutzerunabhängige Form) oder zwei sich ergänzende benutzerabhängige Verhütungsmethoden anwenden. Die Empfängnisverhütung sollte mindestens 1 Monat vor Beginn der Behandlung, während der gesamten Behandlung angewendet werden und mindestens 1 Monat nach Beendigung der Behandlung mit Aknenormin fortgesetzt werden, auch bei Patienten mit Amenorrhoe.

Die individuelle Situation einer Patientin sollte bei der Auswahl der Verhütungsmethode beurteilt und die Patientin in die Diskussion miteinbezogen werden, um ihr Engagement und die Einhaltung der gewählten Maßnahmen zu gewährleisten.

Schwangerschaftstests

Gemäß der üblichen klinischen Vorgehensweise wird empfohlen, ärztlich überwachte Schwangerschaftstests mit einer Mindestempfindlichkeit von 25 mIU/ml wie folgt durchzuführen.

Vor Beginn der Therapie:

Mindestens einen Monat nach Beginn der Empfängnisverhütung und kurz (vorzugsweise wenige Tage) vor der ersten Verschreibung sollte die Patientin einem ärztlich überwachten Schwangerschaftstest unterzogen werden. Dieser Test soll sicherstellen, dass die Patientin nicht schwanger ist, wenn sie mit der Behandlung mit Isotretinoin beginnt.

Kontrolluntersuchungen

Kontrolluntersuchungen sollten in regelmäßigen Abständen, idealerweise monatlich, durchgeführt werden. Die Notwendigkeit wiederholter ärztlich überwachter Schwangerschaftstests jeden Monat sollte gemäß der örtlichen Praxis, unter Berücksichtigung der sexuellen Aktivität der Patientin, der Menstruationsanamnese (abnorme Menstruation, ausbleibende Perioden oder Amenorrhoe) und der Verhütungsmethode ermittelt werden. Sofern indiziert, sollten Kontrollschwangerschaftstests am Verschreibungstermin oder innerhalb der 3 Tage vor dem Besuch beim verschreibenden Arzt durchgeführt werden.

Am Ende der Behandlung

Einen Monat nach Beendigung der Behandlung sollten sich Frauen einem abschließenden Schwangerschaftstest unterziehen.

Verschreibungs- und Abgabebeschränkungen

Für Frauen im gebärfähigen Alter sollte die Verschreibungsdauer von Aknenormin idealerweise auf 30 Tage begrenzt werden, um eine regelmäßige Kontrolle einschließlich Schwangerschaftstests und -überwachung zu unterstützen. Im Idealfall sollten der Schwangerschaftstest, die Ausstellung eines Rezepts und die Abgabe von Isotretinoin am selben Tag erfolgen. Die Abgabe von Isotretinoin sollte innerhalb von maximal 7 Tagen nach der Verschreibung erfolgen.

Diese monatliche Kontrolle ermöglicht es sicherzustellen, dass regelmäßige Schwangerschaftstests und -überwachungen durchgeführt werden und dass die Patientin nicht schwanger ist, bevor sie den nächsten Behandlungszyklus erhält.

Männliche Patienten:

Die verfügbaren Daten legen nahe, dass die Exposition der Mutter gegenüber dem Sperma des mit Isotretinoin behandelten Patienten nicht ausreichend groß ist, um mit den teratogenen Nebenwirkungen von Isotretinoin in Verbindung gebracht zu werden. Männliche Patienten sollten daran erinnert werden, dass sie ihre Medikation mit niemandem teilen dürfen, insbesondere nicht mit Frauen.

Zusätzliche Vorsichtsmaßnahmen

Die Patienten sollten angewiesen werden, dieses Arzneimittel niemals an eine andere Person weiterzugeben und nicht verwendete Kapseln am Ende der Behandlung an ihren Apotheker zurückzugeben.

Patienten sollten während der Therapie und 1 Monat nach Absetzen von Aknenormin wegen des potenziellen Risikos für den Fötus einer schwangeren Transfusionsempfängerin kein Blut spenden.

Aufklärungsmaterial

Um verschreibende Ärzte, Apotheker und Patienten bei der Vermeidung einer Exposition des Fötus gegenüber Aknenormin zu unterstützen, stellt der Inhaber der Zulassung Aufklärungsmaterial zur Verfügung, um die Warnungen zur Teratogenität von Aknenormin zu bekräftigen, Hinweise zur Empfängnisverhütung vor Beginn der Therapie zu erteilen und Hinweise zur Notwendigkeit von Schwangerschaftstests zu geben.

Alle Patienten, sowohl Männer als auch Frauen, sollten vom Arzt vollständige Informationen über das teratogene Risiko und die strengen Schwangerschaftsverhütungsmaßnahmen gemäß dem Schwangerschaftsverhütungsprogramm erhalten.

Psychiatrische Erkrankungen

Bei Patienten, die mit Isotretinoin behandelt wurden, wurde über Depressionen, verstärkte Depressionen, Angstzustände, aggressive Tendenzen, Stimmungsschwankungen, psychotische Symptome und sehr selten über Selbstmordgedanken, Selbstmordversuche und Selbstmord berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Bei Patienten mit Depressionen in der Vorgeschichte ist besondere Vorsicht geboten. Alle Patienten sollten auf Anzeichen einer Depression überwacht und gegebenenfalls zur geeigneten Behandlung überwiesen werden. Das Absetzen von Isotretinoin kann jedoch unzureichend sein, um die Symptome zu lindern, und daher kann eine weitere psychiatrische oder psychologische Abklärung erforderlich sein.

Das Bewusstsein von Familie oder Freunden kann nützlich sein, um eine Verschlechterung der psychischen Gesundheit festzustellen.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Zu Beginn der Behandlung tritt gelegentlich eine akute Verschlimmerung der Akne auf, die jedoch bei fortgesetzter Behandlung, normalerweise innerhalb von 7 bis 10 Tagen, nachlässt und normalerweise keine Dosisanpassung erfordert.

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

Aggressive chemische Dermabrasion und kutane Laserbehandlung sollten bei Patienten unter Isotretinoinbehandlung für einen Zeitraum von 5 bis 6 Monaten nach Behandlungsende vermieden werden, da das Risiko einer hypertrophen Narbenbildung in atypischen Bereichen und seltener das einer postinflammatorischen Hyper- oder Hypopigmentierung in den behandelten Bereichen besteht. Eine Wachsenthhaarung sollte bei Patienten unter Isotretinoinbehandlung für einen Zeitraum von mindestens 6 Monaten nach der Behandlung wegen des Risikos Haut mitabzuziehen vermieden werden.

Die gleichzeitige Anwendung von Isotretinoin mit topischen keratolytischen oder exfoliativen Anti-Akne-Mitteln sollte vermieden werden, da es vermehrt zu lokalen Reizungen kommen kann (siehe Abschnitt 4.5).

Patienten sollten angewiesen werden, von Beginn der Behandlung an eine feuchtigkeitsspendende Hautsalbe oder -creme und einen Lippenbalsam zu verwenden, da Aknenormin wahrscheinlich zu Trockenheit der Haut und der Lippen führt.

Erythema multiforme (EM), Stevens-Johnson-Syndrom (SJS), toxische epidermale Nekrolyse (TEN) und akute generalisierte exanthematische Pustulose (AGEP), die lebensbedrohlich oder tödlich verlaufen können, wurden im Zusammenhang mit einer Behandlung mit Isotretinoin berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

Die Patienten sollten über die Anzeichen und Symptome dieser schweren kutanen Arzneimittelreaktionen informiert werden und angewiesen werden, beim Auftreten entsprechender Symptome umgehend ärztlichen Rat einzuholen.

Treten Anzeichen oder Symptome auf, die auf diese Reaktionen hindeuten, ist Aknenormin sofort abzusetzen und ggf. eine andere Behandlung in Erwägung zu ziehen. Wenn bei einem Patienten eine schwere kutane Arzneimittelreaktion wie SJS, TEN oder AGEF im Zusammenhang mit der Anwendung von Isotretinoin aufgetreten ist, darf die Behandlung mit Isotretinoin bei diesem Patienten zu keinem Zeitpunkt wieder aufgenommen werden.

Allergische Reaktionen

Über anaphylaktische Reaktionen wurden selten berichtet, in einigen Fällen nach vorheriger topischer Exposition gegenüber Retinoiden. Über allergische Hautreaktionen wird selten berichtet. Es wurde über schwerwiegende Fälle von allergischer Vaskulitis berichtet, häufig mit Purpura (Blutergüsse und rote Flecken) an den Extremitäten und extrakutaner Beteiligung. Schwere allergische Reaktionen erfordern eine Unterbrechung der Therapie und eine sorgfältige Überwachung.

Aknenormin 10 mg und 40 mg: Ponceau 4R. Kann allergische Reaktionen hervorrufen.
Aknenormin 20 mg: Gelborange S. Kann allergische Reaktionen hervorrufen.

Augenerkrankungen

Trockene Augen, Hornhauttrübungen, verminderte Nachtsicht und Keratitis klingen normalerweise nach Absetzen der Therapie ab. Fälle trockener Augen, die nach Absetzen der Behandlung nicht abgeklungen sind, wurden berichtet. Trockenen Augen kann durch die Anwendung einer Augensalbe oder durch die Anwendung einer Tränenersatztherapie abgeholfen werden. Es kann zu einer Unverträglichkeit gegenüber Kontaktlinsen kommen, wodurch es erforderlich sein kann, dass der Patient während der Behandlung eine Brille trägt.

Es wurde auch über Nachtblindheit berichtet, und diese trat bei einigen Patienten plötzlich auf (siehe Abschnitt 4.7). Patienten mit Sehstörungen sollten zur augenärztlichen Untersuchung überwiesen werden. Ein Absetzen von Aknenormin kann erforderlich sein.

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Bei Patienten, die Isotretinoin erhalten, wurde über Myalgien, Arthralgien und erhöhte Serumkreatinphosphokinase-Werte berichtet, insbesondere bei Patienten, die starken körperlichen Anstrengungen ausgesetzt sind (siehe Abschnitt 4.8). In einigen Fällen kann dies zu einer möglicherweise lebensbedrohlichen Rhabdomyolyse führen.

Knochenveränderungen, einschließlich vorzeitigem Epiphysenschluss, Hyperostose und Verkalkung von Sehnen und Bändern, traten nach mehrjähriger Verabreichung in sehr hohen Dosen zur Behandlung von Keratinisierungsstörungen auf. Die Dosierungen, die Behandlungsdauer und die kumulative Gesamtdosis lagen bei diesen Patienten im Allgemeinen weit über den für die Behandlung von Akne empfohlenen Werten.

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 Aknenormin und entsprechender Behandlung.

Gutartige intrakranielle Hypertonie

Es wurde über Fälle von gutartiger intrakranieller Hypertonie berichtet, bei einigen wurden gleichzeitig Tetracycline angewandt (siehe Abschnitt 4.3 und Abschnitt 4.5). Anzeichen und Symptome einer gutartigen intrakraniellen Hypertonie sind Kopfschmerzen, Übelkeit und Erbrechen, Sehstörungen und Papillenödeme. Patienten, die eine gutartige intrakranielle Hypertonie entwickeln, müssen Aknenormin sofort absetzen.

Leber-und Gallenerkrankungen

Leberenzyme sollten vor der Behandlung, 1 Monat nach Beginn der Behandlung und anschließend in Abständen von 3 Monaten überprüft werden, sofern klinisch keine häufigere Überwachung angezeigt ist. Über vorübergehende und reversible Erhöhungen der Lebertransaminasen wurde berichtet. In vielen Fällen lagen diese Veränderungen im Normalbereich und die Werte sind während der Behandlung auf die Ausgangswerte zurückgekehrt. Bei anhaltender klinisch relevanter Erhöhung der Transaminase-Spiegel sollte jedoch eine Reduzierung der Dosis oder ein Absetzen der Behandlung in Betracht gezogen werden.

Niereninsuffizienz

Niereninsuffizienz und Nierenversagen haben keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Isotretinoin. Daher kann Aknenormin Patienten mit Niereninsuffizienz verabreicht werden. Es wird jedoch empfohlen, dass die Patienten mit einer niedrigen Dosis beginnen und die Dosis bis zur maximal tolerierten Dosis titriert wird (siehe Abschnitt 4.2).

Lipidstoffwechsel

Serumlipide (Nüchternwerte) sollten vor der Behandlung, 1 Monat nach Beginn der Behandlung und anschließend in Abständen von 3 Monaten überprüft werden, sofern klinisch keine häufigere Überwachung angezeigt ist. Erhöhte Serumlipidwerte normalisieren sich gewöhnlicherweise nach Verringerung der Dosis oder Absetzen der Behandlung wieder und können auch auf diätetische Maßnahmen ansprechen.

Isotretinoin wurde mit einem Anstieg der Plasmatriglyceridspiegel in Verbindung gebracht. Aknenormin muss abgesetzt werden, wenn die Hypertriglyceridämie nicht auf einem akzeptablen Niveau eingestellt werden kann oder wenn Symptome einer Pankreatitis auftreten (siehe Abschnitt 4.8). Werte über 800 mg/dl oder 9 mmol/l sind manchmal mit einer akuten Pankreatitis verbunden, die tödlich sein kann.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Isotretinoin wurde bei Patienten ohne Vorgeschichte von Darmerkrankungen mit entzündlichen Darmerkrankungen (einschließlich regionaler Ileitis) in Verbindung gebracht. Patienten mit schwerem (hämorrhagischem) Durchfall sollten Aknenormin sofort absetzen.

Fructoseintoleranz

Aknenormin enthält Sorbitol. Patienten mit hereditärer Fructose-intoleranz (HFI) dürfen dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

Hochrisikopatienten

Bei Patienten mit Diabetes, Fettleibigkeit, Alkoholismus oder einer Störung des Fettstoffwechsels, die sich einer Behandlung mit Aknenormin unterziehen, kann eine häufigere Überprüfung der Blutfettwerte und/oder Blutglukose erforderlich sein. Über erhöhten Nüchternblutzucker wurde berichtet, und während der Isotretinoin-Therapie wurden neue Fälle von Diabetes diagnostiziert.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wegen des Risikos der Entwicklung einer Hypervitaminose A sollten Patienten Vitamin A nicht gleichzeitig einnehmen.

Fälle von gutartiger intrakranieller Hypertonie (Pseudotumor cerebri) wurden bei gleichzeitiger Anwendung von Isotretinoin und Tetracyclinen berichtet. Daher muss eine gleichzeitige Behandlung mit Tetracyclinen vermieden werden (siehe Abschnitt 4.3 und Abschnitt 4.4).

Die gleichzeitige Anwendung von Isotretinoin mit topischen keratolytischen oder exfoliativen Anti-Akne-Mitteln sollte vermieden werden, da es vermehrt zu lokalen Reizungen kommen kann (siehe Abschnitt 4.4).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft:

Eine Schwangerschaft ist eine absolute Kontraindikation für die Behandlung mit Isotretinoin (siehe Abschnitt 4.3).

Frauen im gebärfähigen Alter müssen einen Monat vor Behandlungsbeginn, während der gesamten Behandlungsdauer und bis zu einem Monat nach Behandlungsende ohne Unterbrechung wirksame Verhütungsmethoden anwenden.

Es sollte mindestens eine hochwirksame Methode der Empfängnisverhütung (d.h. eine nutzerunabhängige Methode) oder zwei sich ergänzende nutzerabhängige Methoden der Empfängnisverhütung angewendet werden.

Wenn trotz dieser Vorsichtsmaßnahmen während der Behandlung oder im darauffolgenden Monat eine Schwangerschaft auftritt, besteht ein großes Risiko für eine sehr schwere und ernste Fehlbildung des Fötus.

Die mit der Exposition gegenüber Isotretinoin verbundenen fetalen Missbildungen umfassen Anomalien des Zentralnervensystems (Hydrozephalus, Fehlbildungen/Anomalien des Kleinhirns, Mikrozephalie), Gesichtsdysmorphie, Gaumenspalte, Anomalien des äußeren Ohrs (Fehlen eines äußeren Ohrs, kleine oder fehlende äußere Gehörgänge), Augenanomalien (Mikrophthalmie), kardiovaskuläre Anomalien (konotrunkale Missbildungen wie Fallot-

Tetralogie, Transposition großer Gefäße, Septumdefekte), Thymusdrüsenanomalien und Nebenschilddrüsenanomalien. Es gibt auch eine erhöhte Inzidenz von Spontanaborten.

Wenn bei einer mit Aknenormin behandelten Frau eine Schwangerschaft auftritt, muss die Behandlung abgebrochen werden, und die Patientin sollte zur Beurteilung und Beratung an einen auf Teratologie spezialisierten oder erfahrenen Arzt überwiesen werden.

Stillzeit:

Isotretinoin ist stark lipophil, daher ist der Übertritt von Isotretinoin in die Muttermilch sehr wahrscheinlich. Aufgrund der Möglichkeit von Nebenwirkungen beim über die Muttermilch exponierten Kind ist die Anwendung von Isotretinoin bei stillenden Müttern kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Fertilität:

Isotretinoin beeinflusst in therapeutischen Dosierungen nicht die Anzahl, Motilität und Morphologie der Spermien und gefährdet nicht die Bildung und Entwicklung des Embryos seitens des Mannes, der Isotretinoin einnimmt.

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

Aknenormin könnte möglicherweise einen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben.

Während der Isotretinoin-Therapie trat in einer Reihe von Fällen verminderte Nachtsicht auf, die in seltenen Fällen nach der Therapie bestehen geblieben ist (siehe Abschnitt 4.4 und Abschnitt 4.8). Da sie bei einigen Patienten plötzlich auftrat, sollten die Patienten auf dieses potenzielle Problem hingewiesen und gewarnt werden, beim Lenken eines Fahrzeugs oder beim Bedienen von Maschinen vorsichtig zu sein.

Schläfrigkeit, Schwindel und Sehstörungen wurden sehr selten berichtet. Patienten sollten gewarnt werden, dass sie bei Auftreten dieser Wirkungen weder ein Fahrzeug lenken noch Maschinen bedienen oder an anderen Aktivitäten teilnehmen sollten, bei denen die Symptome entweder sie selbst oder andere gefährden könnten.

4.8 Nebenwirkungen

Einige der mit der Anwendung von Isotretinoin verbundenen Nebenwirkungen sind dosisabhängig. Die Nebenwirkungen sind im Allgemeinen nach Änderung der Dosis oder Absetzen der Behandlung reversibel; Einige können jedoch nach Beendigung der Behandlung bestehen bleiben. Die folgenden Symptome sind die am häufigsten berichteten unerwünschten Nebenwirkungen von Isotretinoin: Trockenheit der Haut, Trockenheit der Schleimhäute, z.B. der Lippen (Cheilitis), der Nasenschleimhaut (Epistaxis) und der Augen (Bindehautentzündung).

Tabellarische Liste der Nebenwirkungen

Die Inzidenz der Nebenwirkungen, die aus gepoolten Daten klinischer Studien mit 824 Patienten und aus Daten nach dem Inverkehrbringen berechnet wurden, ist in der folgenden Tabelle aufgeführt. Die Nebenwirkungen sind nachstehend nach MedDRA-Systemorganklasse (SOC) und Häufigkeitskategorien aufgeführt.

Häufigkeitsangaben sind definiert als Sehr häufig ($\geq 1/10$), Häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), Gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$), Selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe und jedes SOC werden Nebenwirkungen in der Reihenfolge abnehmender Schwere dargestellt.

Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig	Selten	Sehr selten	Unbekannt*
Infektionen und parasitäre Erkrankungen				Grampositive (mukokutane) bakterielle Infektion	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Thrombozytopenie, Anämie, Thrombozytose und erhöhte Blutsenkungsgeschwindigkeit	Neutropenie		Lymphadenopathie	
Erkrankungen des Immunsystems			Anaphylaktische Reaktionen, Überempfindlichkeit, allergische Hautreaktion		
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen				Diabetes mellitus, Hyperurikämie	
Psychiatrische Erkrankungen			Depressionen, verstärkte Depressionen, Angstzustände, aggressive Tendenzen, Stimmungsschwankungen	Selbstmord, Selbstmordversuch, Selbstmordgedanken, psychotische Störung, abnormales Verhalten	
Erkrankungen des Nervensystems		Kopfschmerzen		Gutartige intrakranielle Hypertonie, Krämpfe, Schläfrigkeit, Schwindel	
Augenerkrankungen	Blepharitis, Bindehautentzündung, trockenes Auge, Augenreizung			Papillenödem (als Zeichen einer gutartigen intrakraniellen Hypertonie), Katarakt, Farbenblindheit (Farbsehstörungen), Kontaktlinsenunverträglichkeit, Hornhauttrübung, verminderte Nachtsicht, Keratitis, Photophobie, visuelle Störungen, verschwommenes Sehen	
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths				Schwerhörigkeit	
Gefäßerkrankungen				Vaskulitis (zum Beispiel Wegener-Granulomatose, allergische Vaskulitis)	

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Nasopharyngitis, Epistaxis, Nasentrockenheit		Bronchospasmus (insbesondere bei Patienten mit Asthma), Heiserkeit	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts				Entzündliche Darmerkrankungen, Kolitis, Ileitis, Pankreatitis, Magen-Darm-Blutung, hämorrhagischer Durchfall, Übelkeit, trockener Hals (siehe Abschnitt 4.4)	Analfissur
Leber-und Gallenerkrankungen	Erhöhte Transaminasen (siehe Abschnitt 4.4)			Hepatitis	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Pruritus, erythematöser Hautausschlag, Dermatitis, Cheilitis, trockene Haut, lokalisiertes Peeling, Verletzlichkeit der Haut (Risiko von Schürfwunden)		Alopezie	Akne fulminans, Verschlimmerung (Aufflammen) der Akne, Erythem (im Gesicht), Exanthem, Haarstörungen, Hirsutismus, Nageldystrophie, Paronychie, Lichtempfindlichkeitsreaktion, pyogenes Granulom, Hauthyperpigmentierung, vermehrtes Schwitzen	Erythema multiforme, Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse, akute generalisierte exanthematische Pustulose (AGEP)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Arthralgie, Myalgie, Rückenschmerzen (insbesondere bei Kindern und Jugendlichen)			Arthritis, Kalzinose (Verkalkung von Bändern und Sehnen), vorzeitiger Epiphysenschluss, Exostose (Hyperostose), verringerte Knochendichte, Sehnenentzündung	Rhabdomyolyse, Sakroiliitis
Erkrankungen der Nieren und Harnwege				Glomerulonephritis	Urethritis
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse					Sexuelle Dysfunktion einschließlich erektiler Dysfunktion und verminderter Libido, Gynäkomastie

					vulvovaginale Trockenheit
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort				Granulationsgewebe (erhöhte Bildung von), Unwohlsein	
Untersuchungen	Zunahme der Bluttriglyceride, Abnahme des Lipoprotein hoher Dichte	Blutcholesterin erhöht, Blutzucker erhöht, Hämaturie, Proteinurie		Zunahme der Blutkreatinphosphokinase	

* Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzugeben:

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 Derivat von Vitamin A. Obwohl die akute Toxizität von Isotretinoin gering ist, können bei versehentlicher Überdosierung Anzeichen einer Hypervitaminose A auftreten. Manifestationen einer akuten Vitamin-A-Toxizität sind starke Kopfschmerzen, Übelkeit oder Erbrechen, Schläfrigkeit, Reizbarkeit und Juckreiz. Anzeichen und Symptome einer versehentlichen oder absichtlichen Überdosierung mit Isotretinoin wären wahrscheinlich ähnlich. Es wird erwartet, dass diese Symptome reversibel sind und ohne Behandlungsbedarf abklingen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Aknemittel zur systemischen Anwendung, Retinoide zur Behandlung der Akne.

ATC-Code: D10BA01

Wirkmechanismus

Isotretinoin ist ein Stereoisomer der all-trans-Retinsäure (Tretinoin). Der genaue Wirkmechanismus von Isotretinoin ist noch nicht im Detail geklärt, es wurde jedoch festgestellt, dass die im Krankheitsbild schwerer Akne beobachtete Verbesserung mit der Unterdrückung der Talgdrüsenaktivität und einer histologisch nachgewiesenen Verringerung der Größe der Talgdrüsen verbunden ist. Darüber hinaus wurde ein dermal entzündungshemmender Effekt von Isotretinoin festgestellt.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Hyperkornifizierung der Epithelauskleidung der Pilosebaceus-Einheit führt zur Abgabe von Korneozyten in den Gang und zur Blockierung durch Keratin und überschüssigen Talg. Darauf folgt die Bildung eines Komedons und schließlich entzündlicher Läsionen. Isotretinoin hemmt die Proliferation von Sebozyten und scheint bei Akne zu wirken, indem es das geordnete Differenzierungsprogramm zurücksetzt. Talg ist ein wichtiges Substrat für das Wachstum von *Propionibacterium acnes*, so dass eine verringerte Talgproduktion die bakterielle Besiedlung des Ganges hemmt.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Die Resorption von Isotretinoin aus dem Magen-Darm-Trakt ist über den therapeutischen Bereich variabel und dosislinear. Die absolute Bioverfügbarkeit von Isotretinoin wurde nicht bestimmt, da die Verbindung nicht als intravenöses Präparat für die Anwendung beim Menschen erhältlich ist. Eine Extrapolation aus Hundestudien würde jedoch auf eine relativ geringe und variable systemische Bioverfügbarkeit hinweisen. Wenn Isotretinoin zusammen mit einer Mahlzeit eingenommen wird, verdoppelt sich die Bioverfügbarkeit im Vergleich zum nüchternen Zustand.

Verteilung

Isotretinoin ist weitgehend an Plasmaproteine gebunden, hauptsächlich an Albumin (99,9%). Das Verteilungsvolumen von Isotretinoin beim Menschen wurde nicht bestimmt, da Isotretinoin nicht als intravenöses Präparat zur Anwendung beim Menschen erhältlich ist. Es sind nur wenige Informationen über die Verteilung von Isotretinoin im menschlichen Gewebe verfügbar. Die Konzentrationen von Isotretinoin in der Epidermis sind nur halb so hoch wie die im Serum. Die Plasmakonzentrationen von Isotretinoin sind aufgrund der schlechten Penetration von Isotretinoin in rote Blutkörperchen etwa 1,7-mal so hoch wie die von Vollblut.

Biotransformation

Nach oraler Verabreichung von Isotretinoin wurden drei Hauptmetaboliten im Plasma identifiziert: 4-Oxo-Isotretinoin, Tretinoin (all-trans-Retinsäure) und 4-Oxo-Tretinoin. Diese Metaboliten haben in mehreren In-vitro-Tests biologische Aktivität gezeigt. In einer klinischen Studie wurde gezeigt, dass 4-Oxo-Isotretinoin einen signifikanten Beitrag zur Aktivität von Isotretinoin leistet (Verringerung der Talgausscheidungsrate, obwohl es die Plasmaspiegel von Isotretinoin und Tretinoin nicht beeinflusst). Andere weniger wichtige Metaboliten umfassen Glukuronidkonjugate. Der Hauptmetabolit ist 4-Oxo-Isotretinoin mit Plasmakonzentrationen im Steady-State, die 2,5-mal höher sind als die der Ausgangsverbindung.

Isotretinoin und Tretinoin (all-trans-Retinsäure) werden reversibel metabolisiert (ineinander umgewandelt), und der Metabolismus von Tretinoin ist daher mit dem von Isotretinoin verbunden. Es wurde geschätzt, dass 20-30% einer Isotretinoin-Dosis durch Isomerisierung metabolisiert werden.

Der enterohepatische Kreislauf kann eine wichtige Rolle bei der Pharmakokinetik von Isotretinoin beim Menschen spielen. In-vitro-Studien zum Metabolismus haben gezeigt, dass mehrere CYP-Enzyme am Metabolismus von Isotretinoin zu 4-Oxo-Isotretinoin und Tretinoin beteiligt sind. Keine einzelne Isoform scheint eine vorherrschende Rolle zu spielen. Isotretinoin und seine Metaboliten beeinflussen die CYP-Aktivität nicht signifikant.

Elimination

Nach oraler Verabreichung von radioaktiv markiertem Isotretinoin wurden ungefähr gleiche Fraktionen der Dosis in Urin und Kot gefunden. Nach oraler Verabreichung von Isotretinoin hat die terminale Eliminationshalbwertszeit des unveränderten Arzneimittels bei Patienten mit Akne einen Mittelwert von 19 Stunden. Die terminale Eliminationshalbwertszeit von 4-Oxo-Isotretinoin ist mit einem Mittelwert von 29 Stunden länger.

Isotretinoin ist ein physiologisches Retinoid, und die endogenen Retinoidkonzentrationen werden innerhalb von ungefähr zwei Wochen nach dem Ende der Isotretinoin-Therapie erreicht.

Leberfunktionsstörung

Da Isotretinoin bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion kontraindiziert ist, sind in dieser Patientenpopulation nur begrenzte Informationen zur Kinetik von Isotretinoin verfügbar.

Niereninsuffizienz

Nierenversagen verringert die Plasma-Clearance von Isotretinoin oder 4-Oxo-Isotretinoin nicht signifikant.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Akute Toxizität

Die akute orale Toxizität von Isotretinoin wurde bei verschiedenen Tierarten bestimmt. LD50 beträgt bei Kaninchen ungefähr 2000 mg/kg, bei Mäusen ungefähr 3000 mg/kg und bei Ratten über 4000 mg/kg.

Chronische Toxizität

Eine Langzeitstudie an Ratten über 2 Jahre (Isotretinoin-Dosierung 2, 8 und 32 mg/kg/Tag) ergab Hinweise auf partiellen Haarausfall und erhöhte Plasmatriglyceride in den höheren Dosisgruppen. Das Nebenwirkungsspektrum von Isotretinoin beim Nagetier ähnelt daher stark dem von Vitamin A, schließt jedoch nicht die massiven Gewebe- und Organverkalkungen ein, die bei Vitamin A bei Ratten beobachtet wurden. Die mit Vitamin A beobachteten Leberzellveränderungen traten bei Isotretinoin nicht auf.

Alle beobachteten Nebenwirkungen des Hypervitaminose-A-Syndroms waren nach Absetzen von Isotretinoin spontan reversibel. Selbst Versuchstiere in einem schlechten Allgemeinzustand hatten sich innerhalb von 1–2 Wochen weitgehend erholt.

Teratogenität

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

Aufgrund des teratogenen Potenzials von Isotretinoin ergeben sich therapeutische Konsequenzen für die Anwendung bei Frauen im gebärfähigen Alter (siehe Abschnitt 4.3, Abschnitt 4.4 und Abschnitt 4.6).

Mutagenität

Es wurde nicht gezeigt, dass Isotretinoin in *In-vitro*- oder *In-vivo*-Tierversuchen mutagen ist.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

All-rac- α -Tocopherolacetat
Hydriertes Pflanzenöl, Typ II
Hydriertes Sojaöl
Gelbes Wachs
Raffiniertes Sojaöl
Gelatine
Glycerol
Lösung von partiell dehydratisiertem Sorbitol
Titandioxid (E 171)
Gereinigtes Wasser

5 mg: Eisenoxidrot (E 172)
Eisenoxidgelb (E 172).

10 mg & 40 mg: Patentblau V (E 131)
Ponceau 4R (E-124).

20 mg: Gelborange S (E 110).

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Aktenormin 5 mg Weichkapseln: 3 Jahre.
Aktenormin 10 mg Weichkapseln: 3 Jahre.
Aktenormin 20 mg Weichkapseln: 3 Jahre.
Aktenormin 40 mg Weichkapseln: 3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Unter 25 °C lagern. In der Originalverpackung aufbewahren und Blister im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blisterpackungen aus orangefarbener PVC/TE/PVdC/Aluminiumfolie.

5 mg Weichkapseln
Packungsgröße: 30 Kapseln

10 mg Weichkapseln
Packungsgrößen: 30 Kapseln

20 mg Weichkapseln
Packungsgrößen: 30 Kapseln

40 mg Weichkapseln
Packungsgröße: 30 Kapseln

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Almirall Hermal GmbH
Scholtzstraße 3, 21465 Reinbek, Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Aknenormin 5 mg Weichkapseln: Z.Nr.: 141455
Aknenormin 10 mg Weichkapseln: Z.Nr.: 141456
Aknenormin 20 mg Weichkapseln: Z.Nr.: 141457
Aknenormin 40 mg Weichkapseln: Z.Nr.: 141458

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 18. November 2022

10. STAND DER INFORMATION

03.2026

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.