

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Isotrexin
Isotretinoin 0,05 %, Erythromycin 2 %
Gel

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Wirkstoffe:
Isotretinoin 0,05 % w/w
Erythromycin 2 % w/w

1 g Gel enthält:
Isotretinoin 0,5 mg
Erythromycin 20,0 mg

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Butylhydroxytoluol (siehe Abschnitt 4.4).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Gel

Schwach gelbes weiches Gel.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Isotrexin ist angezeigt zur topischen Behandlung der mittelschweren Akne.

Die offiziellen Richtlinien für den angemessenen Gebrauch von antimikrobiellen Wirkstoffen sind zu berücksichtigen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Isotrexin ist nur zur Anwendung auf der Haut bestimmt.

Erwachsene und Jugendliche (ab 12 Jahren):

Isotrexin 1–2-mal täglich dünn auf das gesamte betroffene Hautareal auftragen, vorzugsweise nach der schonenden Reinigung der Haut mit einem milden Reinigungsprodukt und sorgfältigem Abtrocknen. Nicht in der Nähe der Augen, Lippen und anderer Schleimhäute anwenden.

Die Patienten sollten darauf hingewiesen werden, dass in manchen Fällen eine Behandlungsdauer von 6 bis 8 Wochen nötig sein kann, bevor die volle therapeutische Wirksamkeit eintritt. Die Sicherheit und Wirksamkeit von Isotrexin wurde in klinischen Studien zur Akne vulgaris nicht über einen Zeitraum von mehr als 12 Wochen untersucht. Der verschreibende Arzt sollte den Nutzen einer ununterbrochenen Behandlung für einen Zeitraum, der 12 Wochen überschreitet, unter Berücksichtigung des erhöhten Risikos einer Antibiotikaresistenz überprüfen.

Die Patienten sollten nach der Anwendung von Isotrexin die Hände waschen.

Dem Patienten wird empfohlen, ein übermäßiges Auftragen von Isotrexin zu vermeiden. Isotrexin soll nicht in Augen, Nasenwinkel oder auf Hautareale, wo keine Behandlung beabsichtigt ist, gelangen. Der Patient sollte darüber informiert werden, dass bei exzessivem Auftragen von Isotrexin keine besseren oder schnelleren Behandlungsergebnisse erzielt werden. Sichtbare Rötung, Abschälen der Haut und ein un-

angenehmes Hautgefühl können dann auftreten. Wenn die genannten Hauterscheinungen zufällig oder durch übertriebene Anwendung auftreten, können die Patienten bei Bedarf eine Feuchtigkeitscreme benutzen und sollten die Häufigkeit der Anwendung reduzieren oder die Behandlung für einige Tage unterbrechen. Die normale Anwendungshäufigkeit sollte wieder aufgenommen werden, sobald die Irritation abklingt. Die Behandlung sollte beendet werden, wenn die Irritation bestehen bleibt. Die Wirksamkeit bei einer geringeren Anwendungshäufigkeit als einmal täglich ist nicht erwiesen.

Aufgrund der Entflammbarkeit von Isotrexin sind die Patienten anzuweisen, während und unmittelbar nach der Anwendung offene Flammen zu meiden und nicht zu rauchen.

Kinder

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Isotrexin ist bei Kindern unter 12 Jahren nicht erwiesen. Daher wird die Anwendung von Isotrexin in dieser Altersgruppe nicht empfohlen.

Ältere Menschen

Keine speziellen Anwendungshinweise, da Akne vulgaris bei älteren Menschen nicht vorkommt.

Einschränkung der Nierenfunktion

Es ist keine Dosisanpassung erforderlich. Aufgrund der geringen systemischen Absorption von Isotrexin nach topischer Anwendung ist nicht zu erwarten, dass eine Einschränkung der Nierenfunktion eine klinisch signifikante systemische Exposition zur Folge hat.

Einschränkung der Leberfunktion

Es ist keine Dosisanpassung erforderlich. Aufgrund der geringen systemischen Absorption von Isotrexin nach topischer Anwendung ist nicht zu erwarten, dass eine Einschränkung der Leberfunktion eine klinisch signifikante systemische Exposition zur Folge hat.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Isotrexin ist während der Schwangerschaft, bei Frauen, die eine Schwangerschaft planen, und während der Stillzeit kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.6).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Irritationen

Der Kontakt mit Augen, Mund, Lippen und Schleimhäuten sowie Arealen mit abgeschürfter Haut sollte vermieden werden. Bei versehentlichem Kontakt sollte mit reichlich Wasser gespült werden. Es ist darauf zu achten, dass sich das Arzneimittel nicht in Hautfalten ansammelt.

Butylhydroxytoluol kann örtlich begrenzt Hautreizungen (z. B. Kontaktdermatitis), Reizungen der Augen und der Schleimhäute hervorrufen.

Aufgrund der irritierenden Eigenschaft von Isotrexin sollte die Anwendung auf empfindlichen Hautarealen, wie im Bereich des Halses, auf abgeschürfter oder ekzematö-

ser Haut, nur mit Vorsicht erfolgen. Dies gilt auch für die Behandlung von Patienten mit entzündlichen Hauterscheinungen wie z. B. Rosazea oder perioraler Dermatitis, welche neben der Akne gleichzeitig bestehen können. Isotrexin sollte außerdem bei Patienten mit Vorsicht angewendet werden, die in der Vergangenheit Probleme mit der Verträglichkeit dieses oder ähnlicher Retinoidhaltiger Produkte hatten.

Aufgrund des Potenzials für schwere Hautreizungen sollte die Anwendung auf ekzematöser Haut vermieden werden.

Isotrexin sollte bei Patienten mit einer Photoallergie in der Vorgeschichte mit Vorsicht angewendet werden.

Die gleichzeitige Anwendung anderer topischer Aknetherapeutika sollte mit Vorsicht erfolgen, da ein kumulativ irritierender Effekt auftreten kann. Sollte eine Hautreizung oder Dermatitis auftreten, ist die Anwendungshäufigkeit zu reduzieren oder die Behandlung vorübergehend auszusetzen und wieder aufzunehmen, sobald die Irritation abklingt. Die Behandlung sollte beendet werden, wenn die Irritation bestehen bleibt.

Bei Patienten, deren Haut Behandlungen wie Enthaarung, chemische Haarbehandlung, chemische Peelings, Dermabrasion oder Laser Resurfacing ausgesetzt war, sollte sich die Haut erholen können, bevor eine Anwendung in Betracht gezogen wird.

Kosmetika mit stark austrocknendem Effekt, einschließlich Produkte mit hohem Gehalt an Alkohol und/oder Adstringenzien, oder Produkte, die möglicherweise einen irritierenden Effekt besitzen, sollten mit Vorsicht angewendet werden, da ein kumulativ irritierender Effekt auftreten kann.

Resistenz gegenüber Erythromycin

Die Behandlung von Akne mit topischen Antibiotika wird mit der Entwicklung antimikrobieller Resistenzen von *Propionibacterium acnes* sowie anderer Bakterien (z. B. *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*) in Verbindung gebracht. Der Einsatz von Erythromycin kann bei diesen Organismen zu einer Entwicklung von Resistenzen führen.

Sollte es Hinweise auf eine klinische antimikrobielle Resistenzentwicklung während der Behandlung geben (z. B. schwaches Ansprechen auf die Behandlung oder Verschlechterung des Zustands), ist die Behandlung mit Isotrexin zu beenden.

Kreuzresistenz

Eine Kreuzresistenz kann gegenüber anderen Makrolid-Antibiotika und gegenüber Clindamycin auftreten (siehe Abschnitt 5.1). Der Einsatz antibiotischer Wirkstoffe kann mit dem übermäßigen Wachstum antibiotikaresistenter Organismen einhergehen. Wenn dies auftritt sollte die Anwendung abgebrochen werden.

Pseudomembranöse Colitis

Isotrexin sollte bei Patienten mit bestehender oder einer Vorgeschichte von lokaler Enteritis, Colitis ulcerosa oder Antibiotika-assoziiierter Kolitis (einschließlich pseudomembranöser Colitis) mit Vorsicht angewendet werden.

Von pseudomembranöser Colitis wurde in Zusammenhang mit dem Einsatz von Antibiotika berichtet und sie kann im Schweregrad von mild bis lebensbedrohlich variieren. Daher ist es wichtig eine entsprechende Diagnose bei Patienten, bei denen Durchfälle während oder nach der Anwendung von Antibiotika auftreten, in Betracht zu ziehen. Obwohl dies bei der topischen Anwendung von Erythromycin weniger wahrscheinlich ist, sollte die Behandlung bei Auftreten anhaltender oder schwerer Durchfälle oder abdominaler Krämpfe sofort abgebrochen und der Patient weiter untersucht werden.

Empfindlichkeit gegenüber Sonnenlicht und Umwelteinflüssen

Da Isotrexin eine erhöhte Empfindlichkeit der Haut gegenüber Sonnenlicht hervorrufen kann, sollte bewusstes oder längeres Sonnenbaden bzw. die Benutzung von Solarien vermieden oder auf ein Minimum reduziert werden. Lässt sich eine Sonneneexposition nicht vermeiden, wird empfohlen, ein Lichtschutzpräparat mit adäquater Schutzwirkung im UVA- und UVB-Bereich auf die behandelten Hautareale aufzutragen und diese durch entsprechende Kleidung zu schützen. Aufgrund des Potenzials für eine Photosensibilisierung, resultierend in einem erhöhten Risiko für das Auftreten von Sonnenbrand, sollte Isotrexin bei Patienten mit einer persönlichen oder familiären Vorgeschichte von Hautkrebs mit Vorsicht angewendet werden.

Wenn ein Patient einen Sonnenbrand hat, sollte dieser vor der Anwendung von Isotrexin abgeklungen sein.

Wetterextreme wie Wind oder Kälte können auf Patienten, die Isotrexin anwenden, eine stärker irritierende Wirkung besitzen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine formalen Studien zu Arzneimittelwechselwirkungen mit Isotrexin durchgeführt.

Für Clindamycin und Erythromycin wurde *in vitro* ein Antagonismus gezeigt. Es sind keine klinischen Daten verfügbar.

Die gleichzeitige Anwendung oxidierend wirkender Mittel wie Benzoylperoxid sollte vermieden werden, da sie die Wirksamkeit topischen Isotretinoin reduziert. Wenn eine Kombinationstherapie notwendig ist, sollten die Produkte zu unterschiedlichen Tageszeiten angewendet werden (z. B. das eine morgens und das andere abends).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Die Sicherheit von Isotrexin bei Anwendung in der Schwangerschaft ist nicht nachgewiesen (siehe Abschnitt 5.3).

Isotrexin ist in der Schwangerschaft und bei Frauen, die eine Schwangerschaft planen, kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Wird das Arzneimittel während der Schwangerschaft angewendet oder wird die Patientin während der Anwendung dieses Arzneimittels schwanger, muss die Behandlung abgebrochen werden.

Es sind begrenzt Daten über die Anwendung topischen Isotretinoin bei schwangeren Frauen verfügbar. Studien mit insgesamt 1535 Frauen, die in einer frühen Phase der Schwangerschaft topischem Tretinoin (einem Isomer des Isotretinoin) ausgesetzt waren, lieferten jedoch keinen Beleg für ein erhöhtes Risiko kongenitaler Anomalien, einschließlich Retinoid-Embryopathie oder schwerer struktureller Defekte.

Bei der klinischen Anwendung wurde der Einsatz von topischem Tretinoin in der frühen Schwangerschaft jedoch in einen zeitlichen Zusammenhang mit Retinoid-Embryopathie gebracht. Es gibt außerdem einige Berichte über den seltenen Geburtsdefekt Holoprosenzephalie (Defekte, welche mit einer unvollständigen Entwicklung der Mittellinie des Vorderhirns verbunden sind). Die Signifikanz dieser Berichte hinsichtlich des Risikos für den Fötus ist unklar, da anhand dieser Fälle kein kausaler Zusammenhang nachgewiesen werden konnte und die Effekte nicht reproduziert wurden.

Die orale Anwendung von Retinoiden verursacht kongenitale Fehlbildungen. Bei bestimmungsgemäßer Anwendung wird bei topisch verabreichten Retinoiden generell angenommen, dass es aufgrund minimaler dermalen Absorption zu einer niedrigen systemischen Exposition kommt. Es kann jedoch individuelle Faktoren geben (z. B. verletzte Hautbarriere, übermäßiger Gebrauch), die zu einer erhöhten systemischen Exposition beitragen können.

Für Männer, die Isotrexin anwenden, sind keine spezifischen Vorsichtsmaßnahmen zur Empfängnisverhütung erforderlich.

Stillzeit

Die Anwendung von Isotrexin während der Stillzeit wurde nicht untersucht.

Die perkutane Absorption von Erythromycin aus Isotrexin ist vernachlässigbar. Es ist jedoch nicht bekannt, ob Erythromycin nach topischer Anwendung in die Muttermilch übergeht. Nach oraler und parenteraler Gabe geht Erythromycin in die Muttermilch über.

Die perkutane Absorption von Isotretinoin aus Isotrexin ist vernachlässigbar. Trotzdem kann ein Risiko für das Neugeborene/Kind nicht ausgeschlossen werden, da nicht bekannt ist, ob Isotretinoin in die Muttermilch übergeht.

Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob entweder abgestellt werden soll oder ob auf die Behandlung mit Isotrexin verzichtet bzw. die Behandlung mit Isotrexin beendet werden soll. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Mutter zu berücksichtigen.

Fertilität

Es liegen keine Daten zum Effekt von Isotrexin (oder eines der einzelnen Wirkstoffe) auf die Fertilität des Menschen vor. Isotretinoin beeinflusst jedoch in oralen, therapeutischen Dosierungen die Anzahl, Beweglichkeit und die Morphologie der Spermien nicht (siehe Abschnitt 5.3).

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

Isotrexin hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Nachfolgend sind die Nebenwirkungen für Isotrexin, einschließlich aller zusätzlichen Nebenwirkungen, die für die einzelnen Wirkstoffe Erythromycin oder Isotretinoin bei topischer Anwendung berichtet wurden, zusammengefasst. Die Nebenwirkungen sind nachstehend nach MedDRA Systemorganklassen und Häufigkeit aufgelistet. Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$ und $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$ und $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$ und $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Siehe Tabelle 1 auf Seite 3

Lokale Verträglichkeit

Während einer 12-wöchigen klinischen Studie mit Isotrexin wurde die Beurteilung der Trockenheit, des Erythems und des Abschälens der Haut durch den Prüfer sowie die Beurteilung des Brennens und des Juckreizes durch den Patienten evaluiert. Örtlich begrenzte Hautreaktionen und die Verträglichkeit wurden vor der Behandlung (Baseline) und nach Woche 4, 8 und 12 beurteilt. Für jeden der für Isotrexin untersuchten Parameter nahm die Zahl der Patienten mit Symptomen im Allgemeinen mit der Zeit ab.

Siehe Tabelle 2 auf Seite 3

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome und Anzeichen

Eine akute Überdosierung von Isotrexin wurde bisher nicht beobachtet.

Die orale Einnahme einer Tube Isotrexin würde zu einer niedrigeren Exposition gegenüber Isotretinoin führen als die empfohlene orale Dosis von Isotretinoin. Folglich ist das theoretische Auftreten von Symptomen einer Überdosierung von Isotretinoin (z. B. Hypervitaminose A) sehr unwahrscheinlich.

Im Falle einer versehentlichen oralen Einnahme können ähnliche unerwünschte gastrointestinale Wirkungen wie nach oral verabreichtem Erythromycin beobachtet werden (z. B. Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö).

Die Gel-Formulierung enthält eine erhebliche Menge Ethanol. Dessen systemische Ab-

Tabelle 1

Systemorganklassen gemäß MedDRA Datenbank	Sehr häufig	Häufig	¹ Nicht bekannt
Erkrankungen des Immunsystems			Allergische Reaktionen
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts			Abdominale Beschwerden, Schmerzen im oberen Bauchraum, Diarrhö
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Ausschlag, ² Trockenheit, ² Erythem, ² Abschälen der Haut, ² Brennen der Haut, ² Pruritus, ³ Hautirritation		Photosensibilisierungsreaktion, Verfärbung der Haut, Hyperpigmentierung der Haut, Hypopigmentierung der Haut, Urtikaria
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Schmerzen	Reaktionen am Applikationsort einschließlich Ekzem, exfoliative Dermatitis	Gesichtsödem

¹ Basierend auf Berichten nach Markteinführung. Da diese Berichte von einer Population unbekannter Größe stammen und Störfaktoren unterliegen, ist eine verlässliche Schätzung ihrer Häufigkeit nicht möglich. Systemische Reaktionen werden jedoch selten beobachtet.

² Wurde bei Untersuchungen zur Verträglichkeit während einer 12-wöchigen klinischen Studie berichtet.

³ Wurde während klinischer Studien mit topischem Erythromycin und topischem Isotretinoin berichtet.

Tabelle 2: Untersuchungen der lokalen Verträglichkeit während einer klinischen Studie zu Behandlungsbeginn (Baseline), in Woche 4, 8 und am Ende der Behandlung (Woche 12)

	Isotrexin (N = 40)	Erythromycin (2%) (N = 41)	Isotretinoin (0,05%) (N = 40)	Placebo (N = 40)
Anzahl der Patienten mit Symptomen (%)				
Erythem				
Woche 0	0	0	0	0
Woche 4	78	41	70	50
Woche 8	53	37	68	43
Woche 12	50	20	60	37
Abschälen der Haut				
Woche 0	0	0	3	0
Woche 4	81	32	75	35
Woche 8	47	43	65	37
Woche 12	39	9	34	23
Trockenheit				
Woche 0	0	0	3	0
Woche 4	72	46	85	48
Woche 8	64	57	73	46
Woche 12	64	29	60	34
Brennen				
Woche 0	0	0	0	0
Woche 4	66	28	69	28
Woche 8	33	11	32	6
Woche 12	28	14	23	14
Pruritus				
Woche 0	0	0	0	0
Woche 4	56	19	59	19
Woche 8	28	6	24	0
Woche 12	17	6	11	9

sorption sollte im Fall einer oralen Einnahme berücksichtigt werden.

Behandlung

Geeignete, den Symptomen entsprechende Maßnahmen sollten ergriffen werden, um eine Linderung der durch die übermäßige Applikation verursachten Hautirritation zu erzielen.

Die weitere Behandlung sollte wie klinisch angezeigt oder, wo verfügbar, entsprechend der Empfehlungen der nationalen Giftinformationszentralen erfolgen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Retinoide zur topischen Anwendung bei Akne, Isotretinoin, Kombinationen, ATC-Code: D10AD54

Wirkmechanismus

Isotretinoin

Isotretinoin ist strukturell und pharmakologisch verwandt mit Vitamin A, welches das epitheliale Zellwachstum bzw. die epitheliale Zelldifferenzierung reguliert. Bei systemischer Anwendung unterdrückt es die Aktivität der Talgdrüsen und verringert die Talgproduktion. Es beeinflusst ebenso die Komedogenese, hemmt die follikuläre Keratinisation, unterdrückt *Propionibacterium acnes* und vermindert Entzündungen.

Es wird davon ausgegangen, dass topisches Isotretinoin in einer vergleichbaren Weise wie sein Stereoisomer Tretinoin wirkt und:

- in der Epidermis die Mitose stimuliert
- im Stratum corneum die interzelluläre Kohäsion vermindert
- die für Akne vulgaris charakteristische Hyperkeratose reduziert
- die Desquamation unterstützt, so dass die Bildung von Läsionen verhindert wird
- eine erhöhte Produktion weniger kohäsiver Hornzellen der Epidermis begünstigt, was die initiale Expulsion und die sich hieran anschließende Prävention von Komedonen zu fördern scheint.

Isotretinoin weist eine topische anti-entzündliche Wirkung auf. Topisches Isotretinoin unterbindet die Leukotrien-B₄-induzierte Migration von polymorphkernigen Leukozyten, was für seine antiinflammatorische Wirkung spricht. Topisches Isotretinoin erzeugte eine signifikante Inhibition, während topisches Tretinoin nur zu einer leichten Inhibition führte. Dies mag den verringerten Rebound-Effekt von topischem Isotretinoin gegenüber topischem Tretinoin erklären.

Erythromycin

Erythromycin ist ein Makrolid-Antibiotikum, das durch Eingriff in die bakterielle Proteinsynthese durch reversible Bindung an ribosomale Untereinheiten wirkt. Es verhindert dadurch die Translokation der Aminoacyl-tRNA und die Polypeptid-Synthese.

In Abhängigkeit vom Organismus und von der verabreichten Dosis zeigt Erythromycin entweder eine bakterio-statische oder bakterizide Aktivität.

In der Aknetherapie wirkt es durch Reduktion der Population von *Propionibacterium acnes* und durch Hemmung der Freisetzung von

Entzündungsmediatoren durch die Bakterien. Resistenzen von *Propionibacterium acnes* gegenüber topischem Erythromycin können auftreten. Es gibt aber Hinweise dafür, dass die Kombination von Erythromycin und Isotretinoin in Isotrexin sich auch als wirksam gegenüber Erythromycin-resistenten Stämmen von *Propionibacterium acnes* erweist.

Resistenz und Kreuzresistenz

Kreuzresistenzen können sich in Folge von Punktmutationen in den Genen, die für die 23S ribosomale RNA kodieren, ausbilden. Als Resultat dieser Punktmutationen können die meisten Stämme von *Propionibacterium acnes*, die gegenüber Erythromycin resistent sind, kreuzresistent gegenüber Clindamycin sein.

Die Prävalenz erworbener Resistenzen kann für bestimmte Organismen je nach geographischer Lage und mit der Zeit variieren. Lokale Informationen zu Resistenzen sind wünschenswert.

Pharmakodynamische Wirkungen

Isotretinoin

Die pharmakologische Wirkungsweise von Isotretinoin ist noch nicht restlos geklärt.

Isotretinoin bindet an die 3 Retinsäure-Rezeptoren (RAR) alpha, beta und gamma mit geringer Affinität und kann nicht an Retinoid-X-Rezeptoren (RXR) und den zellulären Retinsäure-Rezeptor (CRABP) binden.

Es liegen Studien vor, die bei topischer Anwendung eine Wirksamkeit zeigen, welche mit der bei systemischer Anwendung vergleichbar ist. Die Inhibition der Talgproduktion durch topisch appliziertes Isotretinoin wurde nach Anwendung an Ohr und Duftdrüse an der Flanke des syrischen Hamsters nachgewiesen. Die 15-tägige Anwendung von Isotretinoin an den Ohren führte zu einer 50%igen und die Anwendung im Bereich der Duftdrüse an den Flanken zu einer 40%igen Verringerung der Größe der Talgdrüsen. Die topische Anwendung von Isotretinoin zeigte gleichfalls eine Wirksamkeit auf die epidermale Differenzierung an der Haut der Rhino-Maus. Die Reduzierung der Größe von Utriculi oder oberflächlicher Zysten zu normal aussehenden Follikeln war das vorherrschende Bild der Therapie mit Isotretinoin und wurde zur Quantifizierung des antikeratinisierenden Effektes von Isotretinoin herangezogen.

Erythromycin

Der genaue Mechanismus, durch den Erythromycin die mit der Akne vulgaris auftretenden Läsionen reduziert, ist nicht vollständig bekannt. Der Effekt scheint jedoch zum Teil auf die antibakterielle Wirkung sowie die antiinflammatorischen Effekte von Erythromycin zurückzuführen zu sein.

Isotrexin ist wirksam sowohl bei entzündlichen als auch nicht-entzündlichen Effloreszenzen. Die Isotretinoin-Komponente behandelt dabei den durch Komedonen geprägten Anteil der Akneerkrankung. Die Erythromycin-Komponente dient der Therapie der mittelstarken entzündlichen Akne vulgaris.

Klinische Studien

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Isotrexin (bei zweimal täglicher Anwendung) wur-

de in einer 12-wöchigen, doppelblinden, randomisierten, placebokontrollierten Parallelgruppenstudie mit 161 Patienten im Alter von 16–32 Jahren mit milder bis mittelstarker Akne vulgaris untersucht. Isotrexin wurde mit einem 2%igen Erythromycin-Gel, einem 0,05%igen Isotretinoin-Gel und einem Gel mit Placebo verglichen.

Die Wirksamkeit wurde durch Vergleich der Gruppen bezüglich der Gesamtzahl an Läsionen, der Gesamtzahl an entzündlichen Läsionen, der Gesamtzahl an nicht-entzündlichen Läsionen, dem Schweregrad der Akne, dem Global Change Score (Beurteilung durch den Prüfer) und anhand der subjektiven Einschätzung des Zustands durch den Patienten bewertet. Eine Zusammenfassung der wichtigsten Ergebnisse ist in der Tabelle 3 auf Seite 5 gezeigt.

Isotrexin erzielte die stärkste Verbesserung hinsichtlich aller Aspekte der Bewertung der Akne in Woche 12. Isotrexin reduzierte die mittlere Gesamtzahl an (entzündlichen und nicht-entzündlichen) Läsionen im Vergleich zu Placebo signifikant ($p < 0,05$).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Absorption

Die perkutane Absorption von Isotretinoin und Erythromycin aus Isotrexin ist vernachlässigbar.

In einer Studie zur maximalen topischen Absorption der beiden Komponenten von Isotrexin an Patienten mit großflächiger Akne zeigte sich nur eine geringe Erhöhung des Isotretinoin-Plasmaspiegels gegenüber dem Ausgangswert (Isotretinoin ist normalerweise im Plasma vorhanden). Die Spiegel blieben unter 5 ng/ml und erhöhten sich nicht unter Einfluss von Erythromycin im Vergleich zur alleinigen topischen Anwendung von Isotretinoin. Erythromycin-Spiegel waren nicht nachweisbar.

Unter normalen Anwendungsbedingungen bei Aknepatienten war die perkutane Absorption der aktiven Bestandteile vernachlässigbar.

Verteilung

Es gibt keinen Beleg dafür, dass die Wirkstoffe nach Anwendung auf der Haut absorbiert werden.

Isotretinoin

Systemisches (orales) Isotretinoin liegt in einem Anteil von über 99,9% an Plasmaproteinen gebunden vor, hauptsächlich an Albumin.

Erythromycin

Systemisches (orales) Erythromycin liegt in einem Anteil von etwa 65% an Plasmaproteinen gebunden vor, hauptsächlich an saures Alpha-1-Glykoprotein (etwa 55%).

Biotransformation

Isotretinoin

In-vivo-Studien an Menschen zeigten, dass die drei wichtigsten Metaboliten im humanen Plasma nach systemischer (oralen) Anwendung von Isotretinoin 4-oxo-Isotretinoin, Retinsäure (Tretinoin) und 4-oxo-Retinsäure (4-oxo-Tretinoin) waren. *In-vitro*-Studien wiesen darauf hin, dass all diese Metaboliten eine retinoide Aktivität besitzen.

Tabelle 3: Veränderung der Anzahl der Läsionen und des Schweregrads der Akne von Behandlungsbeginn (Baseline) bis Woche 12

	Isotrexin (N = 40)	Erythromycin (2 %) (N = 41)	Isotretinoin (0,05 %) (N = 40)	Placebo (N = 40)
Entzündliche Läsionen				
Mittlere Reduzierung gegenüber der Baseline	-16,3	-10,9	-8,1	-6,9
±SD	22,9	12,4	16,2	20,0
P-Wert im Vergleich zu Isotrexin		0,213	0,060	0,032
Nicht-entzündliche Läsionen				
Mittlere Reduzierung gegenüber der Baseline	-18,9	-13,2	-16,9	-6,4
±SD	26,5	19,5	26,8	23,4
P-Wert im Vergleich zu Isotrexin		0,323	0,727	0,031
Gesamtzahl der Läsionen (entzündliche und nicht-entzündliche)				
Mittlere Reduzierung gegenüber der Baseline	-35,2	-24,0	-25,0	-13,4
±SD	45,1	25,3	33,7	36,6
P-Wert im Vergleich zu Isotrexin		0,190	0,232	0,012
Schweregrad der Akne				
Mittlere Reduzierung gegenüber der Baseline	-0,31	-0,20	-0,17	-0,23
±SD	0,37	0,22	0,32	0,28
P-Wert im Vergleich zu Isotrexin		0,144	0,054	0,223

Alle statistischen Tests waren zweiseitig und wurden anhand eines Signifikanzniveaus von 5 % durchgeführt ($p = 0,05$).

Eine Varianzanalyse wurde zum Vergleich der 4 Behandlungsgruppen hinsichtlich der Veränderungen in Woche 4, 8 und 12 gegenüber dem Ausgangswert (Baseline) durchgeführt.

In-vitro-Studien lassen vermuten, dass die Cytochrom P450 Isoenzyme 2C8, 2C9, 3A4 und 2B6 die hauptsächlich für die Metabolisierung von Isotretinoin verantwortlichen Enzyme sind. Isotretinoin und seine Metaboliten werden weiter zu Konjugaten metabolisiert und mit Urin und Fäzes ausgeschieden.

Erythromycin

Es liegen keine Daten bezüglich einer möglichen Metabolisierung von Erythromycin auf der Haut vor.

Nach systemischer (oral) Anwendung wird Erythromycin in der Leber durch Demethylierung der D-Desosamylgruppe unter Katalyse durch Cytochrom P450 IIA inaktiviert.

Elimination

Isotretinoin

Nach systemischer (oral) Anwendung einer 80 mg Dosis ^{14}C -Isotretinoin nahm die Radioaktivität im Blut mit einer Halbwertszeit von 90 Stunden ab. Die Metaboliten von Isotretinoin und jegliche Konjugate werden letztendlich mit den Fäzes und im Urin in vergleichbaren Mengen ausgeschieden (insgesamt 65 % bis 83 %).

Erythromycin

Sollten sehr geringe Mengen Erythromycin absorbiert werden, wird Erythromycin oxidiert und in der Galle oder im Urin ausgeschieden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Isotretinoin und Erythromycin, die wirksamen Bestandteile von Isotrexin, sind be-

kannte, in Pharmakopöen monographierte Wirkstoffe, die regulär in der systemischen und topischen Therapie der Akne vulgaris Verwendung finden.

Präklinische Sicherheitsstudien wurden mit Isotrexin nicht durchgeführt, da eine umfangreiche Anzahl toxikologischer Studien sowohl mit Isotretinoin und Erythromycin als auch mit ihren entsprechenden topischen Zubereitungsformen durchgeführt wurden.

Humane Patch-Tests zum Irritationspotenzial zeigten eine akzeptabel geringe Irritation, wobei die irritative Wirkung der Kombination vergleichbar mit der der Einzelwirkstoffe ist.

Kanzerogenese/Mutagenese

Isotretinoin

In einer Kanzerogenitätsstudie mit Fischer-344-Ratten, denen Isotretinoin in einer Dosierung von bis zu 32 mg/kg/Tag oral verabreicht wurde, wurde eine erhöhte Inzidenz von Phäochromozytomen im Vergleich zu Kontrolltieren in beiden Geschlechtern unter einer Dosierung von 32 mg/kg/Tag und in männlichen Ratten unter einer Dosierung von 8 mg/kg/Tag beobachtet. Angesichts der hohen Rate an spontan auftretenden Phäochromozytomen bei Fischer-344-Ratten ist die Bedeutung dieses Tumors für den Menschen unklar.

Studien an haarlosen Mäusen deuten darauf hin, dass die gleichzeitige dermale Exposition gegenüber Isotretinoin in Dosierungen bis zu 500 mg/kg das kanzerogene Potenzial einer UV-Bestrahlung erhöhen kann.

Die Signifikanz dieser Studien für den Menschen ist unklar.

Das mutagene Potenzial von Isotretinoin wurde mit dem Ames-Test mit und ohne S9 metabolische Aktivierung und in Lungenzellen des chinesischen Hamsters für Chromosomenaberrationen untersucht. Beide Tests lieferten negative Ergebnisse.

Erythromycin

Kanzerogenitätsstudien an Mäusen und Ratten lieferten bei diätätischer Verabreichung von Erythromycinstearat keinen Hinweis auf Kanzerogenität.

Erythromycinstearat zeigte in einem bakteriellen Mutagenitätstest (*Salmonella Thyphimurium*) mit und ohne metabolische Aktivierung kein mutagenes Potenzial und kein genotoxisches Potenzial in einem Chromosomenaberrationstest und einem Schwesterchromatidaustausch-Test mit Ovarialzellen des chinesischen Hamsters mit und ohne metabolische Aktivierung. Ein leichter Anstieg der Mutationsfrequenz wurde in einem Test mit L5178Y-Mauslymphomzellen ohne metabolische Aktivierung beobachtet. Die biologische Relevanz ist unklar.

Reproduktionstoxizität

Fertilität

Isotretinoin

Bei Ratten wurden bei einer oralen Dosis von Isotretinoin von bis zu 32 mg/kg/Tag keine schädigenden Wirkungen auf die Funktion der Gonaden, die Fertilität, die Empfängnisrate, die Gestation oder die Entbindung beobachtet.

Bei Hunden wurde nach etwa 30 Wochen unter einer Dosis von Isotretinoin von 20 oder 60 mg/kg/Tag eine testikuläre Atrophie beobachtet. Bei Studien mit Männern, die Isotretinoin oral einnahmen, wurden jedoch keine signifikanten Effekte auf die Samen-Parameter beobachtet.

Erythromycin

Es liegen keine Daten über die Wirkung topischen Erythromycins auf die Fertilität vor.

Schwangerschaft

Isotretinoin

Bei systemischer Anwendung wurde Isotretinoin mit Teratogenität beim Menschen in Zusammenhang gebracht. Jedoch erbrachten Reproduktionsstudien an Kaninchen mit topischem Isotretinoin-Gel in einer Dosierung, die dem 10- bis 60-fachen der beim Menschen üblichen therapeutischen Dosierung entsprach, keinerlei Schädigungen des Fötus.

Die topische Anwendung hoher Dosen von Tretinoin (einem Isomer des Isotretinoin) induziert eine maternale Toxizität, welche die maximale Dosis auf ein Level begrenzt, das potenziell unter dem liegt, welches bei anderen Arten der Verabreichung mit embryofetalen Veränderungen in Verbindung gebracht wird.

In einer Studie wurden Dosen einer 0,1%igen ethanolischen Lösung, welche Wistar Ratten während der Trächtigkeitstage (GDs) 6 bis 16 topisch verabreicht wurden, bei einer Dosierung von 10 mg/kg/Tag nicht vertragen und verursachten eine schwere lokale und systemische maternale Toxizität. Die Nachkommen der Muttertiere, welche eine Dosis von 5 mg/kg erhielten, besaßen ein signifikant niedrigeres Gewicht als die Nachkommen der Kontrolltiere. Die maternale Toxizität (verminderte Gewichtszunahme und Nahrungsaufnahme) war auch bei einer Dosierung von 2,5 mg/kg/Tag oder mehr offensichtlich. Ein signifikanter Anstieg des Auftretens überzähliger Rippen wurde bei dieser Dosierung beobachtet. Dieses Ergebnis ist vermutlich unspezifisch oder wird maternal vermittelt.

Die topische Anwendung von Tretinoin in einer Dosierung von 10,5 mg/kg/Tag über 3 Tage auf der intakten Haut von Hamstern an den GDs 7, 8 und 9 verursachte Erytheme und/oder epidermale Hyperplasie am Anwendungsort, führte jedoch nicht zu einer signifikanten teratogenen Reaktion.

Die topische Anwendung von 5 g einer 0,05%igen Tretinoin Salbe (dies entspricht einer Dosis von etwa 10 mg/kg) auf den rasierten Rücken trächtiger Ratten an GD 12 resultierte in einigen Retinoid-spezifischen Anomalie Mustern (kurzer Humerus 9%, gekrümmter Radius 6%, gewellte Rippen 80%). Diese Dosierung entsprach etwa dem 100-fachen der erwarteten Dosis beim Menschen.

Erythromycin

Es liegen keine Daten bezüglich des Effekts topischen Erythromycins auf die embryofetale Entwicklung vor.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Hyprolose
Butylhydroxytoluol (Ph.Eur.)
Ethanol

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

18 Monate

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25°C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Innenlackierte Aluminiumtuben mit Polyethylenschraubverschluss, verpackt in einem Karton.

Packungsgrößen: 5 g, 6 g, 15 g, 25 g, 30 g, 40 g und 50 g

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Siehe Abschnitt 4.2.

7. INHABER DER ZULASSUNG

GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG
80700 München
Service Tel.: 0800 1 22 33 55
Service Fax: 0800 1 22 33 66
E-Mail: produkt.info@gsk.com
<http://www.glaxosmithkline.de>

Mitvertrieb:
Stiefel GmbH & Co. KG
Industriestraße 32–36
23843 Bad Oldesloe

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

44412.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung
27.01.1999
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung
21.05.2007

10. STAND DER INFORMATION

August 2018

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Pae 22035



Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt