

## **Isotrexin-Gel**

### **2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung**

#### **Wirkstoffe:**

Isotretinoin 0,05% (G/G)

Erythromycin 2,00% (G/G)

#### **1 g Gel enthält:**

Isotretinoin 0,5 mg

Erythromycin 20,0 mg

Enthält auch Butylhydroxytoluol (E321).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1

### **3. Darreichungsform**

Gel.

Blassgelbes weiches Gel.

### **4. KLINISCHE ANGABEN**

#### **4.1 Anwendungsgebiete**

Isotrexin ist angezeigt zur topischen Behandlung mittelschwerer Akne.

Die offiziellen Leitlinien zur angemessenen Verwendung antibakteriell wirkender Mittel sind zu beachten.

#### **4.2 Dosierung und Art der Anwendung**

Isotrexin ist ausschließlich zur topischen Anwendung bestimmt.

##### ***Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren***

Isotrexin ein- bis zweimal täglich dünn auf die gesamten betroffenen Hautareale auftragen, vorzugsweise nach sanfter Reinigung der Haut mit einem milden Reiniger und nach vollständiger Trocknung. Die unmittelbare Nähe zu Augen, Lippen und anderen Schleimhäuten meiden.

Die Patienten sind darauf hinzuweisen, dass in manchen Fällen sechs bis acht Behandlungswochen erforderlich sind, bis der volle therapeutische Effekt beobachtet werden kann. In klinischen Studien zu Akne vulgaris wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Isotrexin nicht über 12 Wochen hinaus untersucht. Der Verschreiber hat den Nutzen einer weiterführenden unterbrechungsfreien Behandlung über 12 Wochen hinaus unter Berücksichtigung des erhöhten Risikos für antimikrobielle Resistenzen zu beurteilen.

Die Patienten sollen nach der Anwendung von Isotrexin Gel die Hände waschen.

Dem Patienten ist mitzuteilen, dass ein übermäßiges Auftragen von Isotrexin zu vermeiden ist, da überschüssiges Arzneimittel in die Augen, Nasenwinkel oder auf Hautareale, wo keine Behandlung beabsichtigt ist, gelangen kann. Der Patient sollte darüber informiert werden, dass bei exzessivem Auftragen von Isotrexin keine besseren oder schnelleren Behandlungsergebnisse erzielt werden und starke Rötung, Abschälen der Haut und ein unangenehmes Hautgefühl auftreten können. Wenn die genannten Hauterscheinungen zufällig oder durch übertriebene Anwendung auftreten, kann der Patient je nach Bedarf eine Feuchtigkeitscreme verwenden. Die Anwendungshäufigkeit soll reduziert oder die Behandlung für einige Tage unterbrochen werden. Nach Abklingen der Reizungen sollte die Behandlung wieder fortgesetzt werden. Bei Fortbestehen der Reizung ist die Behandlung abzubrechen. Die Wirksamkeit wurde für Anwendungshäufigkeiten von weniger als einmal täglich nicht untersucht.

Da Isotrexin feuergefährlich ist, dürfen die Patienten während und kurz nach der Behandlung nicht rauchen oder sich in der Nähe einer offenen Flamme aufhalten.

##### ***Kinder und Jugendliche***

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Isotrexin bei Kindern unter 12 Jahren ist bisher noch nicht nachgewiesen. Daher wird die Anwendung von Isotrexin in dieser Bevölkerungsgruppe nicht empfohlen.

##### ***Ältere Patienten***

Keine besonderen Empfehlungen, da Akne vulgaris bei älteren Patienten nicht auftritt.

##### ***Nierenfunktionsstörungen***

Es ist keine Dosisanpassung notwendig. Aufgrund niedriger systemischer Absorption von Isotrexin nach topischer Anwendung wird nicht erwartet, dass eine Nierenfunktionsstörung zu einer klinisch signifikanten Exposition führt.

##### ***Leberfunktionsstörung***

Es ist keine Dosisanpassung notwendig. Aufgrund niedriger systemischer Absorption von Isotrexin nach topischer Anwendung wird nicht erwartet, dass eine Leberfunktionsstörung zu einer klinisch signifikanten Exposition führt.

#### **4.3 Gegenanzeigen**

Überempfindlichkeit gegen einen der Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen

Bestandteile.

Isotrexin ist während Schwangerschaft und Stillzeit sowie bei geplanter Schwangerschaft kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.6).

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

##### ***Reizungen***

Kontakt mit Mund, Augen, Lippen und Schleimhäuten sowie geschädigter Haut soll vermieden werden.

Im Fall eines versehentlichen Kontakts gut mit Wasser spülen. Vorsicht ist geboten, damit sich das Arzneimittel nicht in den Hautfalten ansammelt.

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

Aufgrund der reizenden Eigenschaften von Isotrexin ist Vorsicht geboten bei der Anwendung auf empfindlichen Hautbereichen wie Hals – und Nackenbereich, geschädigter oder ekzematöser Haut sowie bei der Behandlung von Akne bei Patienten mit gleichzeitig bestehenden entzündlichen Hauterscheinungen wie z.B. Rosacea oder perioraler Dermatitis.

Isotrexin soll mit Vorsicht bei Patienten angewendet werden, die in ihrer Anamnese Probleme mit der Verträglichkeit dieses Arzneimittels oder ähnlicher Retinoidprodukte hatten.

Aufgrund möglicher schwerer Reizungen soll die Anwendung bei ekzematöser Haut vermieden werden. Isotrexin soll mit Vorsicht bei Patienten mit Fotoallergie in ihrer Anamnese angewendet werden.

Bei gleichzeitiger Anwendung anderer topischer Arzneimittel ist Vorsicht geboten, da eine kumulative reizende Wirkung auftreten kann. Bei übermäßigen Reizungen oder Dermatitis ist die Anwendungshäufigkeit zu reduzieren oder die Behandlung ist zeitweise zu unterbrechen. Nach Rückgang der Reizungen kann die Behandlung wieder fortgesetzt werden. Wenn die Reizungen fortbestehen, soll die Behandlung beendet werden.

Bei Patienten, deren Haut Verfahren wie Depilation, chemische Haarbehandlung, chemische Peelings, Dermabrasion oder Laser-Resurfacing ausgesetzt waren, ist zu beachten, dass sich die Haut vor einer Anwendung erholen soll.

Kosmetika mit stark austrocknender Wirkung einschließlich Produkte mit hohen Konzentrationen von Alkohol und/oder Adstringenzien oder mit einer hohen potentiell reizenden Wirkung sollen mit Vorsicht angewendet werden, da es zu einer kumulativ reizenden Wirkung kommen kann.

##### ***Resistenz gegenüber Erythromycin***

Die Aknebehandlung mit topischen Antibiotika ist verbunden mit einer antimikrobiellen Resistenzentwicklung in Propionibacterium acnes sowie in anderen Bakterien (z.B. Staphylococcus aureus, Streptococcus pyogenes). Die Anwendung von Erythromycin kann eine Resistenzentwicklung in diesen Organismen hervorrufen.

Bei Anzeichen einer klinisch antimikrobiellen Resistenzentwicklung während der Behandlung (z.B. schlechtes Ansprechen oder Verschlechterung des Zustandes), ist die Behandlung mit Isotrexin abzubrechen.

##### ***Kreuzresistenz***

Eine Kreuzresistenz mit anderen Antibiotika der Makrolid-Gruppe und mit Clindamycin kann auftreten (siehe Abschnitt 5.1). Die Verwendung von antibiotischen Mitteln kann mit einer Vermehrung der Antibiotika-resistenten Organismen verbunden sein. Falls dies eintritt, ist die Behandlung abzubrechen.

##### ***Pseudomembranöse Colitis***

Isotrexin ist mit Vorsicht anzuwenden bei Patienten mit örtlich begrenzter Enteritis, Colitis ulcerosa oder Antibiotika-assoziiertes Colitis (einschließlich pseudomembranöser Colitis) in ihrer Anamnese.

Über pseudomembranöse Colitis wurde bei Verwendung von Antibiotika berichtet und kann in der Schwere von mild bis lebensbedrohlich liegen. Es ist daher wichtig, auf diese Diagnose bei Patienten, die während oder nach einer Antibiotikabehandlung eine Diarrhö entwickeln, zu achten. Obwohl das bei topisch appliziertem Erythromycin weniger wahrscheinlich auftritt, ist bei länger andauernder oder erheblicher Diarrhö oder bei Patienten mit abdominalen Krämpfen die Behandlung sofort abzusetzen und der Patient ist darüber hinaus zu untersuchen.

##### ***Empfindlichkeit auf Sonnenlicht und Umwelteinflüsse***

Da Isotrexin eine erhöhte Empfindlichkeit gegenüber Sonnenlicht hervorrufen kann, soll eine absichtliche oder längere Exposition gegenüber Sonnenlicht oder Solarien vermieden oder möglichst gering gehalten werden. Falls eine Sonnenlichtbestrahlung unvermeidbar ist, werden Sonnenschutzmittel mit ausreichendem UVB und UVA Schutz sowie Sonnenschutzkleidung für die behandelten Bereiche empfohlen. Aufgrund des Risikos einer Photosensitivität, die zu einem größeren Sonnenbrandrisiko führt, ist Isotrexin mit Vorsicht bei Patienten mit Hautkrebs in persönlicher oder familiärer Anamnese anzuwenden.

Im Falle eines Sonnenbrandes ist die Behandlung mit Isotrexin erst nach Abklingen des Sonnenbrandes durchzuführen.

Unter Isotrexin können Wetterextreme wie Wind oder Kälte bei Patienten mehr Reizungen hervorrufen.

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

Es wurden keine formalen Arzneimittelwechselwirkungsstudien mit Isotrexin durchgeführt.

Clindamycin und Erythromycin zeigten in vitro antagonistische Eigenschaften. Es sind keine klinischen Daten verfügbar.

Gleichzeitige Anwendung oxidierender Mittel wie Benzoylperoxid soll vermieden werden, da diese die Wirkung von topischem Isotretinoin verringern können. Falls eine Kombinationstherapie nötig ist, sollen diese Mittel zu verschiedenen Tageszeiten angewendet werden (z.B. das eine morgens und das andere abends).

#### **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

##### **Schwangerschaft**

Die Sicherheit von Isotrexin während der Schwangerschaft wurde nicht untersucht (siehe Abschnitt 5.3).

Isotrexin ist kontraindiziert während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter sofern keine zuverlässige Empfängnisverhütung während dieser Zeit angewendet wird. Die Behandlung soll einen Zyklus vor der geplanten Empfängnis abgebrochen werden.

Es liegen begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von topischen Isotretinoin bei Schwangeren vor. Allerdings zeigten Studien an 1535 Frauen, die während der frühen Schwangerschaft topischem Tretinoin (ein Isomer von Isotretinoin) ausgesetzt waren, keinen Hinweis auf erhöhtes Risiko von angeborenen Anomalien, einschließlich Retinoidsäureembryopathie oder große strukturelle Defekte.

Während der klinischen Anwendung war topisch angewendetes Tretinoin jedoch während der frühen Schwangerschaft zeitlich assoziiert mit Retinoidsäureembryopathie. Es wurde über eine kleine Zahl von seltenen Geburtsfehlern der Kategorie Holoprosenzephalie (Defekte, die mit einer unvollständigen Entwicklung der Mittellinie des Vorderhirns assoziiert sind) berichtet. Die Signifikanz dieser Berichte in Hinsicht auf das Risiko für den Fötus ist unsicher, weil aus diesen Fällen kein kausaler Zusammenhang hergestellt werden konnte und weil diese Effekte nicht reproduziert wurden.

Oral verabreichte Retinoide wurden mit angeborenen Anomalien assoziiert. Wenn die Anwendung im Einklang mit der Fachinformation erfolgt, dann ist die systemische Absorption von topisch verabreichtem Isotretinoin vernachlässigbar. Das Risiko kann jedoch nicht ausgeschlossen werden, da es andere Faktoren gibt, die zu einer erhöhten systemischen Exposition beitragen.

Bei Männern, die topisches Isotrexin anwenden, sind keine speziellen kontrazeptiven Vorsichtsmaßnahmen notwendig.

##### **Stillzeit**

Es gibt keine Studien von Isotrexin während der Stillzeit.

Die perkutane Absorption von Erythromycin aus Isotrexin ist vernachlässigbar. Es ist allerdings nicht bekannt, ob Erythromycin nach topischer Applikation in die Muttermilch übergeht. Erythromycin geht in die Muttermilch nach oraler oder parenteraler Verabreichung über.

Die perkutane Absorption von Isotretinoin aus Isotrexin ist vernachlässigbar. Es ist allerdings nicht bekannt, ob Isotretinoin in die Muttermilch übergeht und ein Risiko für das Neugeborene/den Säugling kann nicht ausgeschlossen werden.

Es muss unter Berücksichtigung des Nutzens des Stillens für das Kind und der Therapie für die Mutter entschieden werden, ob abgestillt wird oder die Isotrexin Behandlung abgesetzt wird.

##### **Fertilität**

Es sind keine Daten über die Auswirkung von Isotrexin (oder der einzelnen Formen) auf die Fertilität beim Menschen vorhanden. Jedoch hat die Verabreichung von Isotretinoin in oralen therapeutischen Dosen keine Auswirkung auf die Zahl, Beweglichkeit oder Morphologie der Spermien (siehe Abschnitt 5.3).

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

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

#### **4.8 Nebenwirkungen**

Die Nebenwirkungen für Isotrexin sind unten zusammengefasst einschließlich den Nebenwirkungen gemeldet für die einzelnen topisch aktiven Wirkstoffe Erythromycin und Isotretinoin. Die unten angeführten Nebenwirkungen sind nach Systemorganklassen (MedDRA) und Häufigkeit geordnet. Die Häufigkeit ist wie folgt definiert: 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).

<b>MedDRA</b>	<b>Sehr häufig</b>	<b>Häufig</b>	<b><sup>1</sup>Nicht bekannt</b>
---------------	--------------------	---------------	----------------------------------

<b>Systemorganklassen</b>			
Erkrankungen des Immunsystems			Allergische Reaktion
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts			Beschwerden des Unterleibs, Schmerzen im Oberbauch, Diarrhö
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Hautausschlag, 2Trockenheit, 2Erythem, 2Schälen, 2Brennen, 2Juckreiz 3Hautreizungen		Lichtempfindlichkeitsreaktionen, Hautverfärbung, Über- und Unterpigmentierung der Haut, Urticaria
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Schmerzen	Beschwerden am Verabreichungsort einschließlich Ekzem, exfoliative Dermatitis	Gesichtsödem

<sup>1</sup> basierend auf Daten nach Markteinführung. Da diese Berichte über eine Population unbekannter Größe sind und konfundierenden Faktoren unterliegen, ist es unmöglich, eine zuverlässige Schätzung über die Häufigkeit zu machen, jedoch sind systematische Reaktionen selten zu sehen.

<sup>2</sup> berichtet in den Verträglichkeitsbeurteilungen bei einer 12-wöchigen klinischen Studie

<sup>3</sup> berichtet in klinischen Studien mit topischem Erythromycin und topischem Isotretinoin.

### **Lokale Verträglichkeit**

Bei einer zwölfwöchigen klinischen Studie mit Isotrexin wurden die von Ärzten beurteilten Nebenwirkungen Trockenheit, Erythem und Schälen sowie die von Patienten beurteilten Nebenwirkungen Brennen und Juckreiz ausgewertet. Lokale Hautreaktionen und Toleranz wurden zu Behandlungsbeginn und nach 4, 8 und 12 Wochen beurteilt. Für jeden Parameter, der für Isotrexin ausgewertet wurde, verringerte sich die Auftretungshäufigkeit bei Patienten mit Beschwerden üblicherweise im Laufe der Zeit.

Lokale Tolerabilitätsbeurteilung aus klinischen Studien vor Behandlungsbeginn, Woche 4, 8 und zum Ende der Behandlung (Woche 12)

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

### **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**

### **Symptome und Anzeichen**

Es wurde bis jetzt nicht über eine akute Überdosierung von Isotrexin berichtet.

Eine orale Einnahme einer Tube Isotrexin würde zu einer niedrigeren Exposition führen, verglichen mit der empfohlenen Dosis für orales Isotretinoin. Daher ist das theoretische Auftreten von Symptomen einer Isotretinoin Überdosierung (z.B. einer Vitamin A-Hypervitaminose) höchst unwahrscheinlich.

Im Fall eines versehentlichen Verschluckens können gastrointestinale Nebenwirkungen auftreten, die jenen ähneln, die bei oraler Gabe von Erythromycin auftreten können (z.B. Übelkeit, Erbrechen, Durchfall).

Die Gelformulierung enthält signifikante Mengen an Ethanol. Eine systemische Absorption von Ethanol soll im Fall einer oralen Einnahme in Betracht gezogen werden.

### **Behandlung**

Geeignete symptomatische Maßnahmen sollen getroffen werden, um eine Erleichterung der Hautreizungen aufgrund übermäßiger Anwendung herbeizuführen.

Weitere Maßnahmen sollten wie klinisch indiziert oder gemäß Empfehlung der nationalen Vergiftungsinformationszentralen getroffen werden.

## **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Retinoide zur topischen Anwendung bei Akne,

Isotretinoinkombinationen;

ATC-Code: D10AD54

### **Wirkmechanismus**

#### **Isotretinoin**

Isotretinoin ist strukturell und pharmakologisch mit Vitamin A verwandt, welches das Zellwachstum und die Differenzierung des Epithels steuert. Bei systemischer Anwendung unterdrückt es die Talgdrüsenaktivität und verringert die Talgproduktion; es beeinflusst auch die Entstehung von Komedonen, hemmt die folliculäre Keratinisierung, unterdrückt *Propionibacterium acnes* und reduziert Entzündungen.

Es wird angenommen, dass sich topisch angewendetes Isotretinoin ähnlich wie sein Stereoisomer Tretinoin verhält und:

- die Mitose der Epidermis stimuliert
- die intrazelluläre Kohäsion im Stratum corneum vermindert
- den hyperkeratotischen Eigenschaften der Akne vulgaris entgegenwirkt
- Desquamation unterstützt und die Bildung von Läsionen verhindert
- die ansteigende Produktion von weniger kohäsiven epidermalen Talgzellen vermittelt, was die initiale Expulsion sowie die anschließende Prävention von Komedonen zu fördern scheint.

Isotretinoin besitzt topische anti-inflammatorische Eigenschaften. Topisch angewendet hemmt Isotretinoin die Leukotrien-B<sub>4</sub>-induzierte Migration der polymorphkernigen Leukozyten, wodurch die antiinflammatorische Wirkung von topisch angewendetem Isotretinoin erklärt wird. Eine signifikante Hemmung wird durch topisch angewendetes Isotretinoin hervorgerufen, allerdings nur eine schwache Hemmung durch topisches Tretinoin. Das erklärt womöglich den reduzierten Rebound Effekt von topischem Isotretinoin verglichen zu topischem Tretinoin.

#### **Erythromycin**

Erythromycin ist ein Makrolid-Antibiotikum, das die bakterielle Proteinsynthese durch reversible Bindung an ribosomale Untereinheiten stört. Dadurch wird die Translokation der Aminoacyltransfer-RNA verhindert und die Polypeptidsynthese gehemmt.

Abhängig vom Organismus und der verabreichten Dosis zeigt Erythromycin entweder eine das Bakterienwachstum hemmende oder bakterientötende Wirkung.

Bei der Behandlung von Akne wirkt es, indem es die *Propionibacterium acnes* Population verringert und die bakterielle Freisetzung der inflammatorischen Mediatoren unterbindet. Die Resistenz von

Propionibacterium acnes gegenüber topisch angewendetem Erythromycin kann auftreten, aber es gibt Hinweise, dass die Kombination von Erythromycin und Isotretinoin in Isotrexin gegen Erythromycin-resistente Propionibacterium acnes Stämme wirksam ist.

### **Resistenz und Kreuzresistenz**

Eine Kreuzresistenz kann sich aus einer Punktmutation im Gen, das die 23S ribosomale RNA codiert, ergeben. Aufgrund dieser Punktmutationen können die meisten Propionibacterium acnes Stämme, die gegenüber Erythromycin resistent sind, eine Kreuzresistenz gegenüber Clindamycin aufweisen.

Die Prävalenz erworbener Resistenzen kann geographisch und zeitlich für ausgewählte Organismen variieren. Eine lokale Information über Resistenzen ist wünschenswert.

### **Pharmakodynamische Eigenschaften**

#### **Isotretinoin**

Die pharmakologische Wirkung von Isotretinoin wurde nicht vollständig untersucht.

Isotretinoin bindet an die drei Retinoidsäurerezeptoren (RAR) alpha, beta und gamma mit geringer Affinität und es kann nicht an den Retinoid-X-Rezeptor (RXR) und den zellulären Retinoidsäurerezeptor CRABP) binden.

Es gibt Studien, die bei topischer Anwendung eine ähnliche Auswirkung auf die systemische Wirksamkeit zeigen. Unterdrückung der Talgproduktion nach topisch verabreichtem Isotretinoin wurde an Ohren und Flanken beim Syrischen Goldhamster gezeigt. Eine 15-tägige Anwendung von Isotretinoin am Ohr führte zu einer 50%igen Reduktion der Talgdrüsengröße, die Anwendung an der Flanke führte zu einer 40%igen Reduktion. Die topische Anwendung von Isotretinoin wirkte sich auf die epidermale Differenzierung der Rhino-Maus Haut aus. Die Verringerung der Größe von Utriculi und oberflächlichen Zysten, welche zu einer Normalisierung des Aussehens der Follikel führte, war eine vorherrschende Erscheinung der Isotretinoin-Behandlung und wurde verwendet, um die antikeratinisierenden Effekte von Isotretinoin zu quantifizieren.

#### **Erythromycin**

Der genaue Mechanismus, der zur Verringerung der Akne vulgaris Läsionen durch Erythromycin führt, ist nicht vollständig bekannt. Die Wirkung scheint allerdings teilweise in der antibakteriellen und der antiinflammatorischen Wirkung von Erythromycin zu liegen.

Isotrexin ist wirksam in der Behandlung von inflammatorischen und nicht inflammatorischen Läsionen. Die Isotretinoin-Komponente ist wirksam in der Behandlung der Komedonen-Phase der Erkrankung.

Die Erythromycin-Komponente ist wirksam in der Behandlung mittelschwerer entzündlicher Akne vulgaris.

### **Klinische Studien**

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Isotrexin (zweimal täglich angewendet) wurde in einer 12-wöchigen, doppelblinden, randomisierten, Placebo-kontrollierten Parallelgruppenstudie an 161 Patienten im Alter von 16 – 32 Jahren mit milder bis mittelschwerer Akne vulgaris bestimmt. Isotrexin wurde mit Erythromycin 2% Gel, Isotretinoin 0,05% Gel und mit Placebo Gel verglichen.

Die Wirksamkeit wurde anhand eines Vergleiches der Gruppen bestimmt hinsichtlich der Gesamtzahl der Läsionen, der Gesamtzahl der entzündlichen sowie der nicht entzündlichen Läsionen, des Schweregrades der Akne, des Gesamtveränderungsscore (Beurteilung durch den Prüfarzt) und hinsichtlich der Selbstbeurteilung der Beschwerden durch die Patienten. Die wichtigsten Ergebnisse sind in der Tabelle unten zusammengefasst.

Änderung der Läsionenzahl und des Akneschweregrads von vor Beginn der Behandlung (Ausgangswert) bis zur Woche 12

	<b>Isotrexin</b> (N=40)	<b>Erythromycin</b> <b>(2%)</b> (N=41)	<b>Isotretinoin</b> <b>(0.05%)</b> (N=40)	<b>Placebo</b> (N=40)
<b>Entzündliche Läsionen</b>				
Mittlere Verringerung des Ausgangswerts	-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
<b>Nicht entzündliche Läsionen</b>				
Mittlere Verringerung des Ausgangswerts	-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
<b>Gesamtzahl an Läsionen (entzündliche and nicht entzündliche)</b>				
Mittlere Verringerung des Ausgangswerts	-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
<b>Akneschweregrad</b>				
Mittlere Verringerung des Ausgangswerts	-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 mit einem 5% Signifikanzniveau ( $p=0,05$ ) durchgeführt. Die Varianzanalyse wurde verwendet, um die Änderungen bezogen auf den Ausgangswert in der Woche 4, 8 und 12 in den 4 Behandlungsgruppen zu vergleichen.

Isotrexin zeigte die größte Verbesserung in allen Aknebeurteilungen in der Woche 12. Isotrexin verringerte signifikant ( $p<0,05$ ) die mittlere Gesamtläsionenzahl (entzündliche und nicht entzündliche) verglichen zu Placebo.

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

### **Resorption**

Die perkutane Resorption von Isotretinoin und Erythromycin aus Isotrexin ist vernachlässigbar. In einer maximierten Studie zur topischen Absorption der zwei Wirkstoffkomponenten von Isotrexin an Patienten mit großflächiger Ausbreitung von Akne wurde gezeigt, dass die Isotretinoin-Spiegel nur geringfügig gegenüber dem Ausgangswert erhöht waren (Isotretinoin ist auch normalerweise im Plasma vorhanden). Die Werte blieben unter 5 ng/ml und waren auch in der Anwesenheit von Erythromycin nicht erhöht, verglichen mit topischem Isotretinoin allein. Die Spiegel von Erythromycin blieben unter der Nachweisgrenze.

Unter den Bedingungen einer üblichen Anwendung an Akne-Patienten war die perkutane Resorption der Wirkstoffe zu vernachlässigen.

### **Verteilung**

Es gibt keinen Hinweis, dass die Wirkstoffkomponenten nach Auftragen auf die Haut in nennenswerter Menge resorbiert werden.

### **Isotretinoin**

Systemisch (oral aufgenommenes) Isotretinoin ist zu mehr als 99,9% an Plasmaprotein, primär an Albumin, gebunden.

### **Erythromycin**

Systemisches (oral aufgenommenes) Erythromycin ist zu 65% an Plasmaprotein, primär an alpha 1 Glycoproteinsäure (ungefähr 55%), gebunden.

### **Biotransformation**

#### **Isotretinoin**

In vivo Studien am Menschen zeigten, dass die drei Hauptmetaboliten, die im humanen Plasma nach systemischer (oral) Verabreichung von Isotretinoin identifiziert wurden, 4-oxo-Isotretinoin, Retinoidsäure (Tretinoin) und 4-Oxo-Retinoidsäure (4-Oxo-Tretinoin) waren. In vitro Studien wiesen darauf hin, dass alle dieser Metaboliten Retinoidaktivität besitzen.

In vitro Studien weisen darauf hin, dass die Hauptenzyme, die für die - Isotretinoin-Metabolisierung verantwortlich sind, die Cytochrom-P450-Isoenzyme 2C8, 2C9, 3A4 und 2B6 sind. Isotretinoin und seine Metaboliten werden weiter zu Konjugaten metabolisiert und über Urin und Faeces ausgeschieden.

#### **Erythromycin**

Es gibt keine Daten zur Biotransformation von über die Haut aufgenommenem Erythromycin.

Nach systemischer (oral) Verabreichung wird Erythromycin in der Leber durch Demethylierung der D-Desosaminogruppe inaktiviert, einer Reaktion, die von Cytochrom P450 IIA katalysiert wird.

### **Elimination**

#### **Isotretinoin**

Nach systemischer (oral) Verabreichung einer Dosis von 80 mg  $^{14}\text{C}$ -Isotretinoin, ging die Radioaktivität im Blut mit einer Halbwertszeit von 90 Stunden zurück. Die Isotretinoinmetaboliten und Konjugate wurden letztendlich über Faeces und Urin in vergleichbaren Mengen ausgeschieden (insgesamt zwischen 65 bis 83%).

#### **Erythromycin**

Falls sehr kleine Mengen Erythromycin resorbiert werden, wird es oxidiert und über die Galle beziehungsweise mit dem Urin ausgeschieden.

## 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Isotretinoin und Erythromycin, die Wirkstoffkomponenten in Isotrexin, sind gut untersuchte Arzneibuch-Substanzen, welche üblicherweise in der topischen und der systemischen Therapie von Akne vulgaris verwendet werden.

Präklinische Studien zur Sicherheit von Isotrexin wurden nicht durchgeführt, da eine umfassende Anzahl toxikologischer Studien mit Isotretinoin und Erythromycin sowie deren jeweiligen topischen Darreichungsformen durchgeführt wurden.

Ein Hautirritationstest am Menschen hat gezeigt, dass die Kombination vergleichbar der Applikation der beiden Einzelkomponenten ist, mit einem akzeptabel geringen Irritationspotential.

### **Karzinogenese/Mutagenese**

### **Isotretinoin**

In einer Karzinogenitätsstudie an Fischer-344-Ratten, denen orales Isotretinoin in einer Dosis bis zu 32 mg/ kg/Tag verabreicht wurde, war die Inzidenz von Phäochromocytom bei 32 mg/kg/Tag für beiderlei Geschlechter und bei 8 mg/kg/Tag für männliche Ratten erhöht, verglichen mit der Kontrollgruppe.

Aufgrund der hohen Spontanrate des Phäochromocytoms bei Fischer-344-Ratten ist die Relevanz dieses Tumors für den Menschen ungewiss.

Studien an haarlosen Mäusen legen nahe, dass die gleichzeitige dermale Exposition gegenüber Isotretinoin bei Dosen bis zu 500 mg/kg das kanzerogene Potential von UV Strahlung erhöhen kann. Die Bedeutung dieser Studien für den Menschen ist unklar.

Das mutagene Potential von Isotretinoin wurde mittels Ames-Test mit und ohne metabolische Aktivierung (S9-Mix) sowie in Lungenzellen des Chinesischen Hamsters für Chromosomenaberrationen bestimmt. Beide Tests waren negativ.

### **Erythromycin**

Bei Karzinogenitätsstudien an Mäusen und Ratten zeigte die diätische Verabreichung von Erythromycinstearat keinen Hinweis auf tumorfördernde Wirkung.

Erythromycinstearat war nicht mutagen im bakteriellen Mutagenitäts-Assay (Salmonella typhimurium) in Anwesenheit und in Abwesenheit metabolischer Aktivierung. Es war nicht genotoxisch im Chromosomenaberrations-Assay und im Schwesterchromatidaustausch-Assay bei Ovarzellen des Chinesischen Hamster in Anwesenheit und in Abwesenheit metabolischer Aktivierung. Ein geringer Anstieg der Mutationshäufigkeit mit fraglicher biologischer Relevanz wurde im Maus-Lymphom-L5178Y-Zell-Assay in Abwesenheit metabolischer Aktivierung beobachtet.

### **Reproduktionstoxizität**

#### **Fertilität**

Bei Ratten wurden bei einer oralen Verabreichung von bis zu 32 mg/kg/Tag Isotretinoin keine Nebenwirkungen beobachtet, die die Geschlechtsdrüsenfunktion, Fertilität, Zeugungsrate, Gestation oder Entbindung betreffen.

Bei Hunden wurde bei Dosen von 20 oder 60 mg/kg/Tag eine Hodenatrophie nach ungefähr 30-wöchiger Isotretinoin Anwendung beobachtet. Jedoch wurden in Studien an Männern, die orales Isotretinoin erhielten, keine signifikanten Auswirkungen auf Spermaparameter gefunden.

### **Erythromycin**

Es gibt keine Daten über die Wirkung von topisch angewendetem Erythromycin auf die Fertilität.

### **Trächtigkeit**

#### **Isotretinoin**

Bei systemischer Anwendung wurde Isotretinoin mit Teratogenität beim Menschen in Zusammenhang gebracht. Jedoch zeigten Reproduktionsstudien an Kaninchen mit der 10- bis 60-fachen beim Menschen üblichen therapeutischen Dosis von topisch angewendeten Isotretinoin Gel keinerlei Schädigungen des Foetus.

Die topische Anwendung von hohen Tretinoin Dosen (ein Isotretinoinisomer) verursacht mütterliche Toxizität, wodurch die maximale Dosis auf eine niedrigere begrenzt wird als jene, die bei anderen Darreichungsformen mit embryofetalen Veränderungen assoziiert ist.

Eine Studie, in der Wistar-Ratten während Gestationstagen (GDs) 6 bis 16 topische Dosen von 0,1% Ethanollösung verabreicht wurden, zeigte, dass die Dosis von 10 mg/kg/Tag nicht toleriert wurde und schwere lokale und systemische mütterliche Toxizität verursachte. Die Nachkommen von Muttertieren, denen 5 mg/kg verabreicht wurden, wogen signifikant weniger als jene in der Kontrollgruppe. Die mütterliche Toxizität (verringerte Gewichtszunahme und Nahrungsaufnahme) wurde auch bei Dosen von 2,5 mg/kg/Tag und mehr beobachtet. Ein signifikanter Anstieg im Auftreten von überzähligen Rippen wurde bei dieser Dosis beobachtet, ein Ergebnis von dem man annimmt, dass es nicht spezifisch oder mütterlich vermittelt ist.

Die topische Verabreichung von Tretinoin bei Dosen von 10,5 mg/kg/Tag über 3 Tage auf intakter Haut von Hamstern während GDs 7, 8 und 9 führte zu Erythemen und/oder epidermaler Hyperplasie am Verabreichungsort, verursachte aber keine signifikante teratogene Reaktion.

Eine topische Verabreichung von 5 g 0,05% Tretinoin Salbe (entspricht einer Dosis von ca. 10 mg/kg) auf rasierten Rücken trächtiger Ratten am GD 12 führte zu retinoidspezifischen Anomalie Mustern (verkürzter Humerus 9%, verkrümmter Radius 6%, wellige Rippen 80%). Diese Dosis entsprach ca. dem 100-fachen der beim Menschen zu erwartenden Dosis.

### **Erythromycin**

Es gibt keine Daten zur Wirkung von topisch angewendetem Erythromycin auf die embryonal-fötale Entwicklung.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Hydroxypropylcellulose, Butylhydroxytoluol (BHT), wasserfreies 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**

Membranversiegelte, innen lackierte Aluminiumtuben mit Polyethylen-Schraubkappe, 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 Pharma GmbH, Wien

Stiefel, ein Unternehmen von GlaxoSmithKline

**8. Zulassungsnummer**

1-22842

**9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung**

28. Dezember 1998 / 26. März 2007

**10. Stand der Information**

Dezember 2013

**Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht**

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.