

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Isotrex® Creme 0,05 %

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 g Creme enthält 0,5 mg Isotretinoin (0,05 % w/w).

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Enthält Butylhydroxytoluol, Cetylstearylalkohol, Propylenglycol sowie Chlorocresol (siehe Abschnitt 4.4).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Eine schwach gelbe Creme zum Auftragen auf die Haut.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Isotrex Creme ist angezeigt zur Behandlung der leichten bis mittelschweren Akne vulgaris, wenn Komedonen überwiegen (Komedonenakne).

Die Creme eignet sich besonders für Patienten mit empfindlicher oder trockener Haut.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Erwachsene und Jugendliche:

Isotrex Creme 1–2mal täglich sparsam auf das gesamte betroffene Hautareal auftragen, vorzugsweise nachdem die Haut gewaschen und abgetrocknet wurde.

Für Patienten mit empfindlicher Haut wird Isotrex Creme 0,05 % empfohlen. Werden schnelle Wirksamkeit und ein beschleunigter Wirkungseintritt bei der Therapie der Komedonenakne gewünscht, so können Patienten mit weniger empfindlicher Haut Isotrex Creme 0,1 % anwenden. Sollte die höhere Konzentration Hautirritationen hervorrufen, so empfiehlt sich Isotrex Creme 0,05 % als Alternative.

Wenn eine übermäßige Hautirritation auftritt (Rötung, Abschälen oder andere Beschwerden), sollten die Patienten die Häufigkeit der Anwendung reduzieren oder die Behandlung zeitweise aussetzen. Die normale Häufigkeit der Anwendung sollte fortgesetzt werden, sobald die Irritation zurückgeht.

Die Patienten sollten darauf hingewiesen werden, dass in manchen Fällen eine Behandlungsdauer von 6–8 Wochen nötig sein kann, bevor die therapeutische Wirksamkeit beobachtet wird.

Die Patienten sollten nach der Anwendung von Isotrex Creme die Hände waschen.

Patienten sollten darauf hingewiesen werden, dass eine exzessive Anwendung die Wirksamkeit nicht verbessert, sondern das Risiko einer Hautirritation erhöht.

Kinder:

Die Sicherheit und Wirksamkeit von topischem Isotretinoin bei Kindern vor der Pubertät ist bisher noch nicht erwiesen. Aus diesem Grund wird die Anwendung von

Isotretinoin in dieser Altersgruppe nicht empfohlen.

Ältere Menschen:

Keine besonderen Hinweise, da Akne vulgaris hier selten vorkommt.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Die Anwendung von Isotrex Creme während Schwangerschaft und Stillzeit ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.6).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Der Kontakt mit Mund, Augen und Schleimhäuten sowie abgeschürfter oder ekzematöser Haut sollte vermieden werden.

Es ist darauf zu achten, dass sich das Medikament nicht in Hautfalten und Nasolabialfalten akkumuliert.

Wegen des Reizeffekts von Isotrex Creme sollte die Anwendung auf empfindlichen Hautarealen wie dem Hals, oder bei Patienten mit begleitender Rosazea oder perioraler Dermatitis mit Vorsicht erfolgen. Isotrex Creme sollte auch mit Vorsicht angewandt werden bei Patienten, die in der Vergangenheit ein Problem mit der Verträglichkeit dieses Arzneimittels oder eines ähnlichen Retinoid-haltigen Arzneimittels hatten.

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

Isotrex Creme sollte bei Patienten mit einer Photoallergie in der Vorgeschichte mit Vorsicht angewandt werden.

Da Isotrex Creme eine erhöhte Empfindlichkeit gegenüber Sonnenlicht hervorrufen kann, sollten keine Solarien benutzt und ein bewusster oder übermäßiger Aufenthalt in der Sonne vermieden oder minimiert werden. Wenn eine Exposition gegenüber starkem Sonnenlicht nicht verhindert werden kann, sollten Patienten darauf hingewiesen werden, eine Sonnenschutzcreme zu benutzen und schützende Kleidungen zu tragen. Aufgrund des Potenzials einer Photosensibilisierung, resultierend in einem erhöhten Sonnenbrandrisiko, sollte Isotrex Creme mit Vorsicht bei Patienten mit Hautkrebs in der eigenen oder familiären Vorgeschichte angewandt werden.

Im Falle eines Sonnenbrands sollte die Anwendung von Isotrex Creme erst nach Heilung der Haut erfolgen.

Eine gleichzeitige weitere topische Aknetherapie sollte nur mit Vorsicht erfolgen, da ein kumulativer Reizeffekt auftreten kann. Wenn eine Hautreizung oder Dermatitis auftritt, sollte die Anwendung reduziert oder vorübergehend ausgesetzt und erst wieder aufgenommen werden, wenn die Irritation abgeklungen ist. Bei anhaltender Hautirritation sollte die Behandlung komplett abgebrochen werden.

Propylenglycol kann Hautreizungen hervorrufen.

Cetylstearylalkohol kann lokale Hautreaktionen hervorrufen (z. B. Kontaktdermatitis).

Chlorocresol kann allergische Reaktionen hervorrufen.

Butylhydroxytoluol (BHT) kann lokale Hautreaktionen (z. B. Kontaktdermatitis) oder Reizungen der Augen und der Schleimhäute hervorrufen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die gleichzeitige Anwendung oxidierender Mittel wie Benzoylperoxid sollte vermieden werden, da diese die Wirkung von topischem Isotretinoin verringern können. Wenn eine gleichzeitige Anwendung notwendig ist, sollten beide Produkte zu verschiedenen Tageszeiten angewandt werden (z. B. das eine am Morgen und das andere am Abend).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bei Schwangerschaft oder bei Frauen in gebärfähigem Alter, die keine zuverlässige Empfängnisverhütung durchführen, ist die Anwendung von topischem Isotretinoin kontraindiziert. Die Behandlung sollte einen Monatszyklus vor einer beabsichtigten Empfängnis beendet werden.

Bisher liegen nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von topischem Isotretinoin bei Schwangeren vor. Studien mit Daten von insgesamt 1.535 Frauen, die in einer frühen Phase der Schwangerschaft topischem Tretinoin (ein Isomer des Isotretinoin) ausgesetzt waren, lieferten keinen Beleg für ein erhöhtes Risiko von kongenitalen Anomalien einschließlich Retinsäure-Embryopathie oder schwerer struktureller Defekte.

Allerdings wurde während der klinischen Anwendung von topischem Tretinoin in der frühen Schwangerschaft in zeitlichem Bezug eine Retinsäure-Embryopathie beobachtet. Es gibt darüber hinaus einige Berichte über den seltenen Geburtsdefekt Holoprosenzephalie (Defekte, die mit einer unvollständigen Teilung des Vorderhirns infolge einer Störung im Bereich des Mittellinien-Entwicklungsfeldes des Kopfes in Verbindung gebracht werden). Die Signifikanz dieser Berichte hinsichtlich des Risikos für den Fötus ist ungewiss, da aus diesen Fällen kein Kausalzusammenhang abgeleitet wurde und diese Effekte nicht reproduziert werden konnten.

Die orale Gabe von Retinoiden wurde mit dem Auftreten kongenitaler Anomalien in Verbindung gebracht. Bei anleitungsgemäßer Anwendung wird topisches Isotretinoin in vernachlässigbarem Umfang systemisch resorbiert. Dennoch kann ein Risiko nicht ausgeschlossen werden, da andere Faktoren zu einer erhöhten systemischen Verfügbarkeit beitragen können.

Stillzeit

Es gibt keine ausreichenden Informationen darüber, ob topisch angewandtes Isotretinoin in die Muttermilch übergeht.

Ein Risiko für das Neugeborene/Kind kann nicht ausgeschlossen werden.

Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen abzubrechen ist oder ob auf die Behandlung mit Isotretinoin verzichtet werden soll. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen.

Fertilität

Es gibt keine Informationen über den Effekt topischen Isotretinoin auf die menschliche Fertilität, jedoch hat Isotretinoin in oraler, therapeutischer Dosierung keine Auswirkung auf die Zahl, Beweglichkeit oder Morphologie der Spermien.

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

Nicht zutreffend.

4.8 Nebenwirkungen

Nachfolgend sind die Nebenwirkungen nach Systemorganklassen und absoluter Häufigkeit (alle berichteten Ereignisse) aufgelistet. Die Häufigkeiten sind 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 (auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Sehr häufig: Erythem am Applikationsort, Abschälen der Haut, Schmerzen der Haut, Pruritus am Applikationsort, Irritation der Haut, Spannungsgefühl der Haut, brennendes Hautgefühl, Stechen am Applikationsort, Trockenheit der Haut

Die oben genannten Nebenwirkungen, die bei der stärkeren 0,1 % Creme häufiger beobachtet werden, sind im Allgemeinen moderat und klingen normalerweise im Verlauf der weiteren Anwendung ab.

Folgende Nebenwirkungen basieren auf Spontanberichten nach Markteinführung. Da diese Berichte aus einer Population unbekannter Größe stammen und Störfaktoren unterliegen, ist eine verlässliche Schätzung ihrer Häufigkeit nicht möglich. Allerdings werden diese Nebenwirkungen in der Realität selten beobachtet.

Nicht bekannt: Hyperpigmentierung der Haut, Hypopigmentierung der Haut, Photosensibilisierungsreaktion.

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

Die orale Einnahme einer 30 g Tube topischen Isotretinoin würde zu einer niedrigeren Exposition als die empfohlene Dosis oralen Isotretinoin führen. Infolgedessen ist das theoretisch denkbare Auftreten von Symptomen einer Überdosierung (z. B. Vitamin A-Hypervitaminose) höchst unwahrscheinlich.

Behandlung

Die weitere Behandlung der Überdosierung sollte wie klinisch angezeigt oder, wo verfügbar, entsprechend den Empfehlungen der nationalen Gifteinformationszentralen durchgeführt werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Retinoide zur topischen Anwendung bei Akne, Isotretinoin

ATC-Code: D10A D04

Wirkungsmechanismus

Isotretinoin ist strukturell und pharmakologisch verwandt mit Vitamin A, welches das epitheliale Zellwachstum bzw. die epitheliale Zelldifferenzierung reguliert. Bei topischer Applikation ist der Wirkmechanismus des Isotretinoin möglicherweise mit demjenigen seines Stereoisomeren Tretinoin vergleichbar, und:

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

Isotretinoin weist eine topische antientzündliche Wirkung auf. Topisch angewendetes Isotretinoin unterbindet die Leukotrien-B₂-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.

Pharmakodynamische Eigenschaften

Die pharmakologische Wirkungsweise von Isotretinoin ist noch nicht restlos geklärt.

Isotretinoin bindet an die drei Retinsäure-Rezeptoren (RAR) alpha, beta und gamma mit weniger Affinität; eine Bindung an die Retinoid-X-Rezeptoren (RXR) und Retinsäure zelluläre Rezeptoren (CRABP) ist nicht möglich.

Studien haben eine vergleichbare Aktivität zwischen systemischer und topischer Anwendung gezeigt. Die Inhibition der Talgproduktion durch topisch appliziertes Isotretinoin wurde nach Anwendung an Ohr und Flanke beim syrischen Hamster nachgewiesen. Die 15-tägige Anwendung von Isotretinoin an den Ohren führte zu einer 50%igen und die Anwendung im Bereich der 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 Rhinomaus. Die Reduzierung der Größe von Utriculi oder oberflächlicher Zysten zu normal aussehenden Follikeln war vorrangiger Bestandteil der Therapie mit Isotretinoin und wurde zur Quantifizierung des anti-keratinisierenden Effektes von Isotretinoin herangezogen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Die perkutane Resorption von Isotretinoin aus Isotrex Creme ist vernachlässigbar.

In einer Studie zur maximalen Resorption von Isotretinoin, mit einer täglichen Anwendung von 10 g 0,1 % w/w Isotretinoin Creme an 42 aufeinanderfolgenden Tagen bei Patienten mit lichtgeschädigter Haut, kam es nur zu einer geringen Erhöhung der Konzentration von Isotretinoin. Die gemessenen Isotretinoin-Plasmaspiegel blieben unter 2 ng/ml im Vergleich zum Basalspiegel von ca. 1,2 ng/ml. Obwohl eine 48%ige Erhöhung der Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve (AUC_{24h}) von Isotretinoin aufgetreten ist, war diese Erhöhung geringer als bei einer täglichen zulässigen Vitamin-A Ergänzung beobachtet.

Die Applikation von radioaktiv markiertem ¹⁴C-Isotretinoin in Cremegrundlage auf gesunder Haut von Freiwilligen zeigte lediglich eine Wiederfindungsrate von 0,03 % in Blut, Urin und Faeces.

Verteilung

Das systemische (orale) angewendete Isotretinoin ist zu mehr als 99,9 % an Plasma-protein gebunden, hauptsächlich an Albumin.

Metabolismus

In-vivo-Studien am Menschen haben gezeigt, dass die drei wichtigsten Metabolite im menschlichen Plasma nach der systemischen (oralen) Einnahme von Isotretinoin 4-oxo-Isotretinoin, Retinsäure (Tretinoin) und 4-oxo-Retinsäure (4-oxo-Tretinoin) waren. *In-vitro*-Studien haben vermuten lassen, dass all diese Metaboliten eine retinoide Aktivität haben.

In-vitro-Studien haben gezeigt, dass die Zytochrom P450 Isoenzyme 2C8, 2C9, 3A4 und 2B6 für den Metabolismus von Isotretinoin verantwortliche Hauptenzyme sind. Isotretinoin und seine Metaboliten werden weiter in konjugate Formen umgewandelt und in Urin und Faeces ausgeschieden.

Elimination

Nach systemischer (oralen) Anwendung einer 80 mg Dosis ¹⁴C-Isotretinoin ging die

Radioaktivität im Blutspiegel bei einer Halbwertszeit von 90 Stunden zurück. Die Metaboliten von Isotretinoin und anderen Konjugaten wurden letztendlich in vergleichbaren Mengen mit Faeces und Urin ausgeschieden (Total von 65 % bis 83 %).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Karzinogenese/Mutagenität

In einer Studie zur Karzinogenese mit Fischer 344 Ratten mit einer oralen Dosierung von Isotretinoin bis 32 mg/kg/Tag wurde eine Erhöhung der Inzidenz von Phäochromozytomen im Vergleich zur Kontrollgruppe in beiden Geschlechtern mit 32 mg/kg/Tag und in männlichen Ratten mit 8 mg/kg/Tag beobachtet. Angesichts der hohen Raten an spontan auftretenden Phäochromozytomen in Fischer 344 Ratten ist die Relevanz dieses Tumors in Menschen ungewiss.

Studien in haarlosen Mäusen weisen darauf hin, dass die gleichzeitige Hautexposition gegenüber Isotretinoin bei Dosen von bis zu 500 mg/kg das kanzerogene Potenzial der UV-Bestrahlung erhöhen kann. Die Signifikanz dieser Studien für Menschen ist unklar.

Das mutagene Potenzial von Isotretinoin wurde mit dem Ames-Test mit und ohne S9 metabolischer Aktivierung und in den Lungenzellen der chinesischen Hamster für Chromosomenmutationen untersucht. Beide Tests verliefen negativ.

Reproduktionstoxizität

Fertilität

Bei Ratten wurde bei oraler Verabreichung von Dosen von bis zu 32 mg/kg/Tag Isotretinoin keine schädigende Wirkung auf die Funktion der Gonaden, die Fertilität, Empfängnisrate, Trächtigkeit oder Entbindung beobachtet.

Bei Hunden wurde nach etwa 30 Wochen eine testikuläre Atrophie bei Dosen von Isotretinoin von 20 oder 60 mg/kg/Tag beobachtet. In Studien bei Männern bei oraler Gabe von Isotretinoin wurden jedoch keine signifikanten Effekte auf die Samen-Parameter beobachtet.

Schwangerschaft

Reproduktionsstudien an Kaninchen mit topischem Isotretinoin Gel bei der 60-fachen Dosierung im Vergleich zum Menschen haben keinen Schaden für den Fötus gezeigt.

Die topische Anwendung hoher Dosen von Tretinoin (einem Isomer des Isotretinoin) verursacht mütterliche Toxizität, wodurch die maximale Dosierung auf ein Level begrenzt wird, das potenziell unterhalb des Levels embryofötaler Veränderungen durch andere Verabreichungswege liegt.

In einer Studie in Wistar-Ratten wurde die während der Trächtigkeits-Tage (GDs) 6 bis 16 in einer 0,1%igen Ethanol-Lösung topisch verabreichte Tretinoin Dosis von 10 mg/kg/Tag nicht toleriert und verursachte schwere lokale und systemische mütterliche Toxizität. Der Nachwuchs von Muttertieren, denen 5 mg/kg verabreicht worden war, wog signifikant weniger als der Nachwuchs der Kontrollgruppe. Mütterliche Toxi-

zität (verringerte Gewichtszunahme und Nahrungsmittelaufnahme) war auch evident bei einer Dosis von 2,5 mg/kg/Tag oder mehr. Bei dieser Dosierung wurde eine signifikante Zunahme im Auftreten überzähliger Rippen beobachtet. Dieses Resultat ist vermutlich unspezifisch oder durch die Mutter vermittelt.

Die topische Verabreichung von Tretinoin in einer Dosierung von 10,5 mg/kg/Tag an GDs 7, 8 und 9 über drei Tage hinweg führte bei Hamstern mit intakter Haut zu Erythemen und/oder epidermischer Hyperplasie am Anwendungsort, nicht jedoch zu einer signifikanten teratogenen Reaktion.

Die topische Verabreichung von 5 g 0,05 % Tretinoin-Salbe (dies entspricht einer Dosis von ca. 10 mg/kg) auf dem rasierten Rücken schwangerer Ratten an GD 12 führte zu einigen retinoid-spezifischen Anomalie-Formen (kurzer Humerus 9 %, gekrümmter Radius 6 %, wellige Rippen 80 %). Dies entsprach in etwa der 100-fachen Menge der bei Menschen erwarteten Dosierung.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Dünnflüssiges Paraffin, Dibutyladipat, Macrogolstearylether (10), Propylenglycol, Cetylstearylalkohol, Benzylalkohol, Poly(oxyethylen)-5-glyceroltri(palmitat/stearat), Carbo-mer 940, Chlorocresol, Natriumhydroxid, Butylhydroxytoluol, gereinigtes Wasser.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Für die ungeöffnete Tube: 2 Jahre
Nach Anbruch der Tube: wie Haltbarkeitsdatum

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25°C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Innenlackierte Aluminiumtuben mit weißem Polyethylenschraubverschluss, in einem Karton verpackt.

Tuben mit 15 g, 25 g, 30 g, 40 g oder 50 g Inhalt.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

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

Zul.-Nr.: 46570.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

10.02.2000/02.11.2009

10. STAND DER INFORMATION

Oktober 2014

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

Pae 19050

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt