

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Isotrex® Gel
0,05 %

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 g Gel enthält 0,5 mg Isotretinoin.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Enthält Butylhydroxytoluol
(siehe Abschnitt 4.4).

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Gel zum Auftragen auf die Haut

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zur Behandlung der geringgradig bis mittelstark ausgeprägten entzündlichen und nicht-entzündlichen Akne vulgaris.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Isotrex Gel ein- bis zweimal täglich dünn auf die betroffenen Hautareale auftragen.

Patienten sollten darauf hingewiesen werden, dass eine übermäßige Anwendung von Isotrex Gel das Behandlungsergebnis nicht verbessert, sondern das Risiko von Hautirritationen erhöhen kann.

Wenn eine übermäßige Irritation der Haut (Rötung, Abschälung oder ein unangenehmes Hautgefühl) auftritt, sollten die Patienten die Anwendungshäufigkeit reduzieren oder zeitweise die Behandlung aussetzen. Wenn die Irritation abklingt, sollte die übliche Anwendungshäufigkeit wieder aufgenommen werden. Die Behandlung sollte beendet werden, wenn die Irritation bestehen bleibt.

Besondere Patientengruppen:

Kinder

Nicht angezeigt für Kinder vor der Pubertät, da Akne vulgaris bei diesen selten auftritt.

Ältere Patienten

Bei dieser Patientengruppe ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Einschränkung der Nierenfunktion

Bei dieser Patientengruppe ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Es ist nicht zu erwarten, dass eine Einschränkung der Nierenfunktion zu einer klinisch signifikanten systemischen Exposition mit Isotretinoin führt. Dies ist auf eine vernachlässigbare perkutane Absorption von Isotretinoin nach topischer Applikation zurückzuführen (siehe Abschnitt 5.2).

Einschränkung der Leberfunktion

Bei dieser Patientengruppe ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Es ist nicht zu erwarten, dass eine Einschränkung der Leberfunktion zu einer klinisch signifikanten systemischen Exposition mit Isotretinoin führt. Dies ist auf eine vernachlässigbare perkutane Absorption von Isotretinoin nach topischer Applikation zurückzuführen (siehe Abschnitt 5.2).

Art der Anwendung

Zur Anwendung auf der Haut.

Isotrex Gel auf die gereinigte und getrocknete Haut auftragen. Kontakt mit sehr empfindlichen Hautstellen wie Mund, Lippen, Nasenwinkel sowie akut entzündeter Haut vermeiden.

Dauer der Anwendung

Die Patienten sollten darüber informiert werden, dass vor Eintreten einer therapeutischen Wirkung die Behandlung möglicherweise über einen Zeitraum von 6 bis 8 Wochen erfolgen muss.

4.3 Gegenanzeigen

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Aufgrund der Entflammbarkeit von Isotrex Gel sind die Patienten anzuweisen, während und unmittelbar nach der Anwendung offene Flammen zu meiden und nicht zu rauchen (siehe auch Abschnitt 6.4).

Bei Patienten mit bekannter Photoallergie sollte Isotrex Gel mit Vorsicht angewendet werden.

Bei Patienten mit einer persönlichen oder familiären Krankengeschichte von Hautkrebs sollte Isotrex Gel mit Vorsicht angewendet werden.

Isotrex Gel sollte nicht mit Mund, Augen, Schleimhaut, abgeschürfter oder entzündeter Haut in Berührung kommen.

Es ist darauf zu achten, dass sich das Arzneimittel nicht in Hautfalten und den Nasolabialfalten ansammelt.

Aufgrund der irritativen Eigenschaft des Isotretinoin sollte das Auftragen auf empfindlichen Hautarealen wie dem Nacken oder bei gleichzeitig bestehender Rosazea oder perioraler Dermatitis mit Vorsicht erfolgen.

Die gleichzeitige Anwendung von anderen äußerlichen Aknemitteln sollte mit Vorsicht erfolgen, da ein kumulativer irritierender Effekt auftreten kann. Sollte eine Irritation oder Dermatitis auftreten, ist die Anwendungshäufigkeit zu reduzieren oder die Behandlung zeitweise auszusetzen und wieder aufzunehmen, sobald die Irritation abklingt. Die Behandlung sollte beendet werden, wenn die Irritation bestehen bleibt.

Da Isotretinoin die Empfindlichkeit gegenüber dem Sonnenlicht erhöhen kann, sind intensives Sonnenbaden und/oder intensive künstliche UV-Bestrahlung zu vermeiden oder zu reduzieren. Wenn eine Exposition mit starkem Sonnenlicht nicht vermieden werden kann, sollten die Patienten angewiesen werden, eine Sonnencreme zu verwenden oder schützende Kleidung zu tragen.

Ein bestehender Sonnenbrand sollte vor der Anwendung von Isotrex Gel auskuriert werden.

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die gleichzeitige Anwendung von oxidierend wirkenden Mitteln, wie Benzoylperoxid, sollte vermieden werden, da sie die Wirksamkeit des topischen Isotretinoin reduzieren kann. Wenn eine Kombinationstherapie notwendig ist, sollten die Produkte zu unterschiedlichen Zeitpunkten aufgetragen werden (z. B. das eine morgens und das andere abends).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Studiendaten von insgesamt fast 1.600 Frauen, die in einer frühen Phase der Schwangerschaft topisches Tretinoin (ein Isomer des Isotretinoin) angewendet haben, lieferten keinen Beleg für ein erhöhtes Risiko von kongenitalen Anomalien einschließlich Retinsäure-Embryopathie oder insgesamt schweren strukturellen Defekten.

In zeitlichem Bezug mit der klinischen Anwendung von topischem Tretinoin wurde über eine kleine Anzahl kongenitaler Fehlbildungen berichtet. Obwohl bei diesen Fällen kein einheitliches teratogenes Muster zu erkennen war und aus diesen Fällen kein kausaler Zusammenhang gefolgert werden konnte, enthalten sie Berichte über den seltenen Geburtsdefekt Holoprosenzephalie. Die Signifikanz dieser Berichte hinsichtlich des Risikos für den Fötus ist ungewiss, da diese Effekte nicht reproduziert werden konnten.

Die orale Gabe von Retinoiden wurde mit dem Auftreten von kongenitalen 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 (wie z. B. angewandte Menge, Integrität der Hautbarriere, gleichzeitige Anwendung anderer Arzneimittel, Einnahme Vitamin A-haltiger Produkte oder Nahrungsergänzungsmittel) zu einer erhöhten systemischen Verfügbarkeit beitragen können.

Daher sollte topisches Isotretinoin nicht während der Schwangerschaft oder bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine zuverlässige und wirksame Empfängnisverhütung durchführen, angewendet werden.

Stillzeit

Isotrex Gel sollte während der Stillzeit nicht angewendet werden.

Es gibt nur ungenügende Informationen darüber, ob topisch angewendetes Isotretinoin in die Muttermilch übergeht. Ein Risiko für das Neugeborene/Kind kann nicht ausgeschlossen werden.

Die Entscheidung, ob abgestillt oder die Behandlung mit Isotretinoin abgesetzt wird, muss unter Berücksichtigung des Nutzens des Stillens für das Kind und des Nutzens der Behandlung für die Mutter getroffen werden.

Fertilität

Es liegen keine Daten zur Wirkung von topischem Isotretinoin auf die Fertilität des Menschen vor. Jedoch beeinflusst Isotreti-

Daten aus klinischen Studien

Systemorganklasse	Nebenwirkung	Häufigkeit
Erkrankungen der Haut und des Unterhaut-zellgewebes	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	Sehr häufig

Daten aus Berichten nach Markteinführung

Systemorganklasse	Nebenwirkung	Häufigkeit
Erkrankungen der Haut und des Unterhaut-zellgewebes	Hyperpigmentierung der Haut, Hypopigmentierung der Haut, Photosensibilitätsreaktion	Nicht bekannt

noin in oralen, therapeutischen Dosen die Anzahl, Beweglichkeit und Morphologie der Spermien nicht.

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

Isotrex Gel hat keinen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Nachfolgend sind die Nebenwirkungen nach Systemorganklassen und absoluter Häufigkeit (alle berichteten Ereignisse) aufgelistet. Bei den Häufigkeiten zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt: 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 ($< 1/10.000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Siehe Tabellen

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 versehentliche, zu einer Isotretinoin-Überdosierung führende orale Einnahme von Isotrex Gel könnte erwartungsgemäß Symptome einer Vitamin A-Hypervitaminose hervorrufen. Hierzu zählen starke Kopfschmerzen, Übelkeit oder Erbrechen, Schläfrigkeit, Reizbarkeit und Juckreiz.

Die Gelformulierung enthält mehr als 95 % Ethanol. Dessen systemische Resorption sollte im Falle einer oralen Einnahme berücksichtigt werden.

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Retinoide zur topischen Aknetherapie, ATC-Code: D10AD04

Isotretinoin ist strukturell und pharmakologisch verwandt mit dem Vitamin A, welches das epitheliale Zellwachstum bzw. die epitheliale Zelldifferenzierung reguliert.

Die pharmakologische Wirkungsweise von Isotretinoin ist noch nicht restlos geklärt.

Bei seiner topischen Applikation ist der Wirkmechanismus des Isotretinoin möglicherweise mit demjenigen seines Stereoisomeren Tretinoin vergleichbar. Tretinoin stimuliert in der Epidermis die Mitose und vermindert im Stratum corneum die interzelluläre Kohäsion der Korneozyten. Es reduziert die für die Akne vulgaris charakteristische Follikelkeratose und unterstützt die Desquamation, so dass die Bildung von Komedonen erschwert wird. Tretinoin begünstigt ferner die Produktion weniger kohäsiver Hornzellen der Epidermis, was die initiale Expulsion und die sich hieran anschließende Prävention von Komedonen zu fördern scheint.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Zwölf männlichen Akne vulgaris Patienten wurde täglich 2×10 g 0,05%iges Isotretinoin Gel auf Gesicht, Brust und Rücken über einen Zeitraum von 30 Tagen topisch appliziert.

Die HPLC-Analyse der Plasmaproben zeigte keine nachweisbare Menge von Isotretinoin oder dessen Isomer Tretinoin (Nachweisgrenze: 20 ng/ml).

In einer weiteren Studie erhielten 37 Probanden (19 mit Akne auf dem Rücken und 18 Gesunde) über einen Zeitraum von 30 Tagen entweder 2 g Isotretinoin-Gel 0,05 % oder 2 g Tretinoin-Gel 0,05 % pro Tag topisch appliziert. Auch hier erbrachte die HPLC-Analyse der Plasmaproben an den Tagen 7, 14, 21, 28 und 35 keine nachweisbaren Konzentrationen von Isotretinoin, Tretinoin oder deren 4-oxo-Hauptmetaboliten (Nachweisgrenze: 2 ng/ml).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Nebenwirkungen, die nicht in klinischen Studien beobachtet wurden, aber bei Tieren nach Exposition im humantherapeutischen Bereich auftraten und als möglicherweise

relevant für die klinische Anwendung zu bewerten sind, waren wie folgt:

Akute Toxizität

Zur akuten dermalen Toxizität von Isotretinoin wurden keine Untersuchungen durchgeführt.

Die akute Toxizität von Isotretinoin nach oraler oder intraperitonealer Applikation wurde an verschiedenen Tierspezies ermittelt:

Spezies	Art der Applikation	LD ₅₀ mg/kg
Maus	oral	3.389
Ratte	oral	> 4.000
Kaninchen	oral	1.960
Maus	intraperitoneal	904
Ratte	intraperitoneal	901

Subakute Toxizität

Isotretinoin kann bei systemischer Verabreichung an Schwangere Fehlbildungen auslösen.

Die subakute Toxizität von topisch appliziertem Isotretinoin wurde in zwei Studien untersucht.

Eine Dosisfindungsstudie bei Ratten über 28 Tage mit Gel-Dosierungen von 0,1 mg, 0,5 mg, 2,5 mg und 10 mg/kg/Tag Isotretinoin zeigte nur in der am höchsten dosierten Gruppe Anzeichen systemischer Toxizität in Form einer 10%igen Gewichtsabnahme. Die Dosierung von 10 mg/kg ist äquivalent der 200fachen Menge Isotrex Gel, die ein 80 kg Patient pro Tag applizieren würde. Eine dosisabhängige Schorfbildung auf der behandelten Hautfläche wurde beobachtet.

In einer weiteren Studie wurden Neuseeland-Kaninchen zweimal täglich über einen Zeitraum von 28 Tagen mit 0,05%igem Isotretinoin-Gel behandelt. Das Gel wurde auf den rasierten und bei der Hälfte der Tiere in jeder Gruppe zusätzlich skarifizierten Rücken appliziert. Die Dosis betrug 100 mg, 500 mg und 2.500 mg Gel/kg/Tag. Es gab keine Anzeichen einer systemischen Toxizität.

Sichtbare Effekte in Form von Erythem- und Schorfbildung wurden auf den behandelten Flächen beobachtet.

Chronische Toxizität

Eine Langzeitstudie bei der Ratte über 2 Jahre (Dosierung von Isotretinoin 2 mg, 8 mg bzw. 32 mg/kg und Tag) erbrachten Hinweise auf partiellen Haarausfall und Erhöhung der Plasmatriglyzeride in den oberen Dosisgruppen. Das Nebenwirkungsspektrum von Isotretinoin am Nager gleicht somit weitgehend demjenigen von Vitamin A, schließt jedoch die mit Vitamin A bei der Ratte beobachteten massiven Gewebs- und Organverkalkungen nicht ein. Die unter Vitamin A beobachtete Veränderung von Leberzellen trat mit Isotretinoin nicht auf.

Alle beobachteten Nebenwirkungen des Hypervitaminose-A-Syndroms waren nach Absetzen von Isotretinoin spontan reversibel. Selbst Versuchstiere mit einem schlechten Allgemeinzustand erholten sich innerhalb 1 bis 2 Wochen weitgehend.

In einer chronischen Verträglichkeitsstudie an Hunden während 27 Wochen wurden Dosen von 20 mg, 60 mg bzw. 120 mg Iso-

tretinoin pro kg und Tag appliziert. In der höchsten Dosisgruppe traten behandlungsbedingt Todesfälle auf, so dass die Untersuchungen mit dieser Dosierung nach 8 Wochen gestoppt wurden und für weitere 7 Wochen in einer Dosierung von 60 mg Isotretinoin pro kg und Tag fortgeführt wurden. Symptome wie Anzeichen von Magenblutungen und Korneatrübungen traten bei je einem Tier in allen Dosisgruppen auf. Alopezie, erythematiger Ausschlag mit Krustenbildung und Veränderungen der Hautfarbe traten bei 20 mg Isotretinoin pro kg und Tag auf. Weiterhin wurde bei den Tieren dieser Dosisgruppe eine mäßige Hypoglykämie beobachtet.

Reproduktionstoxizität

Fertilität

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

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

Schwangerschaft

Bei Ratten und Kaninchen sind bei topischer Verabreichung von Dosen bis zu 1 mg/kg/Tag keine teratogenen und anderen embryotoxischen Befunde aufgetreten, wenn eine orale Aufnahme des Wirkstoffs durch die Muttertiere verhindert wurde. Die Plasmaspiegel für Isotretinoin und wirksame Metabolite lagen im Bereich endogener Konzentrationen und gaben keine Anhaltspunkte für eine nennenswerte perkutane Absorption.

Systemisch (oral, subkutan) verabreichtes Isotretinoin hat bei allen untersuchten Spezies (Ratte, Maus, Hamster, Kaninchen, Affen) Missbildungen erzeugt. Die niedrigste teratogene Dosis bei der sensitivsten Spezies (Maus) liegt zwischen 1 bis 3 mg/kg/Tag bei subkutaner Gabe.

Eine Kohortenstudie mit Kindern, deren Mütter während des ersten Trimesters der Schwangerschaft einer topischen Isotretinoinbehandlung ausgesetzt waren, zeigte keine Häufung von Fehlbildungen im Vergleich zu einer Gruppe nicht-exponierter Frauen. Kontrollierte, prospektive Studien an schwangeren Frauen sind nicht durchgeführt worden. Die zu teratogenen Effekten führenden Blutspiegel von Isotretinoin sind nicht bekannt.

Mutagenität

Mehrere Untersuchungen zum Nachweis von Gen- und Chromosomenmutationen verliefen negativ. In Untersuchungen an Zellkulturen induziert Isotretinoin eine Erhöhung von Schwesterchromatid-Austauschen. Eine Relevanz dieses Befundes ist für die klinische Anwendung gegenwärtig nicht erkennbar.

Kanzerogenität – Photokanzerogenität

Topisch appliziertes Isotretinoin (100 mg bzw. 500 mg/kg/Tag) induziert bei der mit

UV-Licht bestrahlten haarlosen Maus eine erhöhte Photokanzerogenität.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Hypromellose, Butylhydroxytoluol, Ethanol

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Bei ungeöffneter Tube: 3 Jahre

Nach dem ersten Öffnen der Tube: 4 Monate

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

Die Tube nach der Anwendung fest verschließen.

Der Inhalt ist entflammbar. Vor Feuer, Flammen, Hitze und direkter Sonnenbestrahlung schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Innenlackierte Aluminiumtuben mit weißem Polyethylenschraubverschluss.

Tuben mit 25 g, 30 g oder 50 g Inhalt

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

29915.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

16.12.1993/17.12.2008

10. STAND DER INFORMATION

Oktober 2013

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

PAE 17790

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

FachInfo-Service

Postfach 11 01 71

10831 Berlin