

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Isotrexin

(20 mg + 0,5 mg)/g, żel

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 g żelu zawiera 20 mg erytromycyny (*Erythromycinum*) i 0,5 mg izotretynoiny (*Isotretinoinum*).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: butylohydroksytoluen.

Pełny wykaz substancji pomocniczych – patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Bładożółty żel

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1. Wskazania do stosowania

Leczenie trądziku pospolitego o umiarkowanym nasileniu.

4.2. Dawkowanie i sposób podawania

Podanie na skórę.

Dorośli i młodzież

Niewielką ilość produktu leczniczego Isotrexin nanieść cienką warstwą na zmiany trądzikowe na skórze raz lub dwa razy na dobę, po uprzednim umyciu i osuszeniu skóry.

Po zastosowaniu produktu leczniczego Isotrexin należy umyć ręce.

Należy unikać przedostania się produktu leczniczego Isotrexin do oczu, ust, błon śluzowych lub innych obszarów ciała, których leczenie nie jest wskazane.

Należy poinformować pacjenta, że w niektórych przypadkach efekt leczniczy może wystąpić dopiero po 6-8 tygodniach stosowania żelu. Nie określono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania produktu Isotrexin w leczeniu trądziku pospolitego dłużej niż przez 12. tygodni stosowania. Lekarz powinien podjąć decyzję o zasadności kontynuowania leczenia dłużej niż przez 12 tygodni, biorąc pod uwagę zwiększenie ryzyka oporności bakterii.

Należy poinformować pacjenta, że stosowanie produktu leczniczego Isotrexin w nadmiernej ilości nie daje lepszych wyników, natomiast może zwiększyć ryzyko podrażnienia skóry, złuszczenia skóry.

Jeśli nagle wystąpi podrażnienie skóry (zaczerwienienie, łuszczenie się lub uczucie dyskomfortu w obrębie skóry), pacjent może zastosować środek nawilżający i powinien zmniejszyć częstość stosowania produktu leczniczego, lub na kilka dni przerwać leczenie. Należy powrócić do uprzedniej częstości stosowania produktu, gdy podrażnienie ustąpi. Jeśli podrażnienie się utrzymuje, należy przerwać leczenie. Nie określono skuteczności produktu w przypadku stosowania rzadziej niż raz na dobę.

Produkt leczniczy jest łatwopalny, dlatego pacjent powinien unikać palenia papierosów lub przebywania w pobliżu otwartego płomienia w trakcie lub zaraz po aplikacji żelu.

Dzieci

Bezpieczeństwo i skuteczność stosowania produktu leczniczego Isotrexin nie została określona u dzieci w wieku poniżej 12 lat, dlatego nie jest on wskazany do stosowania w tej populacji pacjentów.

Pacjenci w podeszłym wieku

Brak specjalnych zaleceń.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby

Nie jest wymagana zmiana dawkowania.

Isotrexin po podaniu na skórę wchłania się w niewielkiej ilości, dlatego zaburzenie czynności nerek lub wątroby nie powinno spowodować istotnej klinicznie ekspozycji ogólnoustrojowej.

4.3. Przeciwwskazania

Nie stosować:

- w nadwrażliwości na izotretynoinę, erytromycynę lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1,
- w ostrym wyprysku,
- w trądziku różowatym,
- w okołowargowym zapaleniu skóry,
- w okresie ciąży i karmienia piersią,
- u kobiet planujących ciążę.

4.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Tolerancja miejscowa i reakcje fotoalergiczne

Isotrexin należy stosować ostrożnie u pacjentów z nietolerancją miejscową lub nadwrażliwością na światło w wywiadzie.

Podrażnienie

Należy unikać kontaktu produktu leczniczego Isotrexin z oczami, ustami, wargami, innymi błonami śluzowymi oraz stosowania na skórę podrażnioną lub uszkodzoną. W razie przypadkowego kontaktu z produktem, należy miejsca te dokładnie przemyć wodą. Nie należy dopuścić, aby produkt leczniczy gromadził się w fałdach skórnych.

Ze względu na działanie drażniące izotretynoiny, produkt należy stosować ostrożnie na wrażliwe obszary skóry, np. na szyję, na skórę otartą lub z wypryskiem, lub w trakcie leczenia pacjentów ze stanem zapalnym towarzyszącym trądzikowi, np. z zapaleniem skóry wokół ust lub z trądzikiem różowatym.

Należy ostrożnie stosować inne środki przeciwtrądzikowe, ze względu na możliwość skumulowania działania drażniącego. Jeśli wystąpi podrażnienie lub zapalenie skóry, należy zmniejszyć częstość stosowania produktu lub czasowo przerwać leczenie, a następnie je wznowić po ustąpieniu podrażnienia. Leczenie należy przerwać, jeśli podrażnienie się utrzymuje.

Jeśli pacjent poddawał się zabiegom depilacji, chemicznym zabiegom na włosy, peelingowi chemicznemu, dermabrazji lub laserowemu resurfacingowi, skóra przed rozpoczęciem leczenia powinna być zregenerowana.

Kosmetyki które mają działanie silnie wysuszające, w tym zawierające duże stężenie alkoholu i (lub) środków ściągających lub potencjalnie mają działanie drażniące na skórę, powinny być stosowane ostrożnie, ze względu na ryzyko skumulowanego działania drażniącego.

Oporność na erytromycynę

Miejscowe leczenie trądziku antybiotykami może spowodować wystąpienie na nie oporności bakterii *Propionibacterium acnes*, jak również wielu innych bakterii (np. *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*). Stosowanie erytromycyny może spowodować wystąpienie oporności tych drobnoustrojów.

Jeśli w trakcie leczenia wystąpią objawy kliniczne oporności drobnoustrojów (np. słaba odpowiedź na leczenie lub pogorszenie się stanu skóry), należy zaprzestać stosowania produktu Isotrexin.

Oporność krzyżowa

Może wystąpić oporność krzyżowa na inne antybiotyki z grupy makrolidów oraz na klindamycynę.

Rzekomobłoniaste zapalenie jelit

Isotrexin należy stosować ostrożnie u pacjentów z zapaleniem jelit, wrzodziejącym zapaleniem okrężnicy lub zapaleniem okrężnicy związanym ze stosowaniem antybiotyków w wywiadzie (w tym rzekomobłoniastym zapaleniem jelit).

Rzekomobłoniaste zapalenie jelit może występować podczas antybiotykoterapii i może mieć przebieg od łagodnego do zagrażającego życiu. Dlatego ważne jest rozważenie ryzyka wystąpienia rzekomobłoniastego zapalenia jelit u pacjenta, u którego w trakcie stosowania lub po zastosowaniu antybiotyku wystąpi biegunka. Mimo, że jest to mniej prawdopodobne w przypadku stosowania produktu zawierającego erytromycynę na skórę, jeśli wystąpi utrzymująca się lub silna biegunka lub pacjent będzie miał skurcze brzucha, należy natychmiast przerwać leczenie i dokładnie zbadać pacjenta.

Nadwrażliwość na promieniowanie słoneczne i czynniki atmosferyczne

Izotretynoina może zwiększać wrażliwość na światło słoneczne, dlatego nie należy używać w trakcie stosowania produktu Isotrexin lamp słonecznych oraz należy unikać celowej lub długotrwałej ekspozycji na działanie silnego promieniowania słonecznego, lub ją minimalizować. Należy poinformować pacjenta o konieczności stosowania produktów z filtrem o wysokim współczynniku ochrony przed promieniowaniem UVA i UVB oraz noszenia odzieży ochronnej. Ze względu na ryzyko nadwrażliwości na światło, której wynikiem mogą być oparzenia słoneczne, Isotrexin należy stosować ostrożnie u pacjentów z rakiem skóry w wywiadzie rodzinnym.

Jeśli pacjent ma oparzenia słoneczne, należy je wyleczyć przed zastosowaniem produktu leczniczego.

Skrajne warunki atmosferyczne, takie jak wiatr lub zimno, mogą działać bardziej drażniąco na skórę pacjentów stosujących Isotrexin.

Produkt leczniczy zawiera butylohydroksytoluen i dlatego może powodować miejscową reakcję skórą (np. kontaktowe zapalenie skóry) lub podrażnienie oczu i błon śluzowych.

4.5. Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Ze względu na zawartość erytromycyny, Isotrexin nie powinien być stosowany równocześnie z produktami leczniczymi zawierającymi klindamycynę, ze względu na możliwe działanie antagonistyczne. Należy unikać jednoczesnego stosowania środków utleniających, takich jak nadtlenek benzoilu, gdyż mogą one zmniejszyć skuteczność miejscowo stosowanej izotretynoiny. Jeśli konieczne jest leczenie skojarzone, produkty te powinny być stosowane o innych porach dnia (np. jeden rano, a drugi wieczorem). Ze względu na ryzyko nasilenia działania drażniącego, należy zachować ostrożność w przypadku jednoczesnego miejscowego stosowania antybiotyków, mydeł leczniczych lub ściągających oraz środków myjących, mydeł i kosmetyków o silnym działaniu wysuszającym, a także środków z dużą zawartością alkoholu i (lub) środków ściągających.

4.6. Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Płodność

Nie ma danych dotyczących wpływu produktu Isotrexin lub jego poszczególnych substancji czynnych stosowanych na skórę oddzielnie, na płodność u ludzi.

Ciąża

Isotrexin jest przeciwwskazany u kobiet w ciąży lub planujących zajść w ciążę, a także u kobiet w wieku rozrodczym nie stosujących skutecznych metod antykoncepcyjnych.

Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego zawierającego izotretynoinę i erytromycynę u kobiet w ciąży są ograniczone (patrz punkt 5.3).

Erytromycyna

Dane dotyczące stosowania na skórę erytromycyny u kobiet w ciąży są ograniczone. Nie przewiduje się wpływu na przebieg ciąży, ze względu na małe narażenie ogólnoustrojowe.

Izotretynoina

Badania obserwacyjne obejmujące 1535 kobiet narażonych na działanie tretynoiny (izomeru izotretynoiny) stosowanej na skórę we wczesnym okresie ciąży, nie dostarczyły dowodów na zwiększone ryzyko wystąpienia wad wrodzonych.

Zgłoszono niewielką liczbę wad wrodzonych w trakcie klinicznego stosowania tretynoiny na skórę, w tym rzadką wadę wrodzoną - holoprocencefalię (wada związana z nieprawidłowym podziałem przodomózgowia). Nie wykazano jednak schematu teratogenności i nie podano związku przyczynowego. Znaczenie tych zgłoszeń w kategorii zagrożenia dla płodu jest niejasne, gdyż wspomniany efekt stosowania tretynoiny się nie powtórzył.

Retynoidy podawane doustnie powodują występowanie wad wrodzonych. W przypadku retynoidów do stosowania na skórę, jeśli są stosowane zgodnie z informacją w ulotce dla pacjenta, ryzyko wchłaniania ogólnoustrojowego jest małe. Nie można jednak go wykluczyć, gdyż mogą istnieć dodatkowe czynniki wpływające na wchłanianie ogólnoustrojowe, takie jak:

- zastosowana ilość produktu leczniczego,
- integralność bariery skórnej,
- jednoczesne stosowanie innych produktów,
- spożywanie w diecie witaminy A lub suplementacja witaminy A.

Ze względu na powyższe, stosowanie produktu Isotrexin jest przeciwwskazane w okresie ciąży oraz u kobiet planujących ciążę, lub nie stosujących skutecznej antykoncepcji.

Nie ma konieczności stosowania specjalnych środków antykoncepcyjnych u mężczyzn stosujących ten produkt leczniczy.

Karmienie piersią

Nie przeprowadzono badań dotyczących stosowania produktu Isotrexin w okresie karmienia piersią.

Przezskórne wchłanianie erytromycyny z produktu Isotrexin jest niewielkie.

Nie wiadomo, czy erytromycyna przenika do mleka matki po zastosowaniu produktu Isotrexin na skórę, dlatego ryzyko dla niemowlęcia nie może być wykluczone.

Należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią czy przerwać stosowanie produktu Isotrexin, biorąc pod uwagę korzyści wynikające z karmienia piersią dla dziecka oraz korzyści wynikające z leczenia produktem Isotrexin dla kobiety.

4.7. Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy Isotrexin nie ma wpływu na zdolność do prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu.

4.8 Działania niepożądane

W celu opisanego częstości występowania działań niepożądanych, zastosowano zapis zgodny z klasyfikacją układów i narządów MedDRA. Częstość występowania działań niepożądanych uporządkowano w następujący sposób: bardzo często (>1/10), często (>1/100 do <1/10), niezbyt często (>1/1000 do <1/100), rzadko (>1/10 000 do <1/1000), bardzo rzadko (<1/10 000) i nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

MeDRA SOC	Bardzo Często	Często	¹ Nieznana
Zaburzenia układu immunologicznego			Reakcje alergiczne
Zaburzenia żołądka i jelit			Uczucie dyskomfortu w okolicy podbrzusza, ból w górnej części brzucha, biegunka
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka ² , przesuszenie ² , rumień ² , łuszczenie skóry ² , uczucie pieczenia skóry ² , świąd ³ , podrażnienie skóry		Reakcje nadwrażliwości na światło, odbarwienie skóry, hiperpigmentacja skóry, hipopigmentacja skóry, pokrzywka
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Ból	Reakcje w miejscu podania w tym wyprysk, erytrodermia, przesuszenie skóry	Obrzęk twarzy

¹ Na podstawie raportów z okresu po wprowadzeniu produktu do obrotu. Jako że, te raporty były tworzone na podstawie danych z populacji o nieokreślonej wielkości i mogą podlegać czynnikom wprowadzającym w błąd, nie ma możliwości wiarygodnego oszacowania częstości występowania tych zdarzeń, jednak reakcje ogólnoustrojowe spotykano rzadko.

² Raportowane badania tolerancji w trakcie 12 tygodniowego badania klinicznego.

³ Raportowane w trakcie badania klinicznego, z użyciem erytromycyny i izotretynoiny stosowanych na skórę.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

e-mail: ndl@urpl.gov.pl

4.9 Przedawkowanie

Objawy

Nie odnotowano objawów ostrego przedawkowania produktu leczniczego Isotrexin. Jest mało prawdopodobne, aby po podaniu miejscowym izotretynoiny i erytromycyny w żelu, mogły wystąpić groźne objawy przedawkowania.

Stosowanie produktu leczniczego Isotrexin w nadmiernej ilości nie poprawia wyników leczenia, natomiast może spowodować wystąpienie znacznego podrażnienia, rumienia, złuszczenia i swędzenia skóry.

W wypadku przypadkowego przyjęcia doustnego produktu leczniczego Isotrexin, mogą pojawić się objawy zaburzenia żołądka i jelit podobne do objawów występujących podczas przyjmowania doustnego erytromycyny (np. nudności, wymioty, biegunka). Spożycie 50 g produktu skutkowałoby mniejszym narażeniem ogólnoustrojowym niż zalecana dawka izotretynoiny przyjmowanej doustnie. W związku z tym, wystąpienie objawów przedawkowania (np. hiperwitaminozy A) jest mało prawdopodobne.

Ten produkt leczniczy zawiera dużą ilość etanolu. W razie przedawkowania należy brać pod uwagę wchłanianie ogólnoustrojowe etanolu.

Leczenie

W wypadku zastosowania na skórę większej ilości produktu Isotrexin niż zalecana, należy zastosować odpowiednie leczenie tak, aby ustąpiły objawy podrażnienia.

W razie przypadkowego doustnego przyjęcia produktu leczniczego, należy zastosować leczenie objawowe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1. Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki dermatologiczne z grupy retynoidów stosowane miejscowo w leczeniu trądziku; leki złożone zawierające izotretynoinę.

Kod ATC: D10AD54

Mechanizm działania

Erytromycyna

Erytromycyna jest antybiotykiem makrolidowym, o działaniu głównie bakteriostatycznym na bakterie Gram-dodatnie oraz w mniejszym stopniu na bakterie Gram-ujemne. Erytromycyna wiąże się odwracalnie z podjednostką 50S rybosomu bakterii, hamując wytwarzanie wiązań peptydowych pomiędzy aminokwasami, w ten sposób uniemożliwiając syntezę białka w komórkach bakterii i wzrost bakterii. W zależności od organizmu i zastosowanej dawki, erytromycyna działa bakteriostatycznie albo bakteriobójczo.

Erytromycyna po zastosowaniu na skórę działa na bakterie *Propionibacterium acnes*, typowe dla gruczołów łojowych, ograniczając w ten sposób hydrolizę trójglicerydów do kwasów tłuszczowych i poprzez to zmniejszając ilość wolnych kwasów tłuszczowych. Erytromycyna ponadto hamuje uwalnianie przez bakterie *Propionibacterium acnes* mediatorów stanu zapalnego. W wyniku bezpośredniego działania przeciwbakteryjnego i pośredniego działania przeciwzapalnego erytromycyny, następuje zmniejszenie liczby zmian trądzikowych.

Oporność i oporność krzyżowa

Miejscowe leczenie trądziku antybiotykami w monoterapii, takimi jak klindamycyna czy erytromycyna, może spowodować wystąpienie na nie oporności bakterii *Propionibacterium acnes* oraz innych bakterii (np. *S. aureus*, *S. pyogenes*).

Oporność krzyżowa może się rozwinąć w wyniku mutacji punktowej w genach kodujących rybosomalne RNA 23S. W wyniku tych mutacji, większość szczepów *P. acnes*, które są odporne na erytromycynę, może być oporna krzyżowo na klindamycynę.

Oporność nabyta może być zróżnicowana geograficznie i czasowo dla konkretnych drobnoustrojów. Wskazana jest lokalna informacja o oporności.

Izotretynoina

Izotretynoina jest izomerem kwasu 13-cis całkowicie-trans-retynowego. Jest strukturalnie i farmakologicznie powiązana z witaminą A, która ma wpływ na wzrost i różnicowanie komórek nabłonka. Uważa się, że miejscowo stosowana izotretynoina działa porównywalnie do jej stereoizomeru, tretynoiny, poprzez:

- stymulowanie mitozy w naskórku,
- zmniejszanie spójności międzykomórkowej w warstwie rogowej naskórka, i eliminując dojrzałe zaskórniki (zamknięte i otwarte)
- hamowanie hiperkeratyzacji charakterystycznej dla trądziku pospolitego,
- zapobieganie tworzeniu się nowych zmian, w wyniku hamowania procesu zapalnego,
- pośredniczenie w wytwarzaniu komórek łojowych naskórka o mniejszej spoistości, co powoduje usuwanie zaskórników i utrudnia tworzenie się nowych zaskórników,
- ułatwianie wchłaniania przezskórnego innych produktów leczniczych stosowanych na skórę.

Izotretynoina działa przeciwzapalnie w wyniku hamowania migracji leukocytów polimorfojądrowych, indukowanego przez leukotrien-B4 (LTB4). Migracja LTB4 do skóry jest znacząco hamowana przez izotretynoinę zastosowaną na skórę. Może to powodować występowanie mniejszego efektu z odbicia po zastosowaniu izotretynoiny, niż po zastosowaniu tretynoiny.

Działanie farmakodynamiczne

Erytromycyna

Mechanizm działania erytromycyny, powodującego zmniejszenie liczby zmian trądzikowych w leczeniu trądziku pospolitego nie został dokładnie poznany. Wydaje się jednak, że zmniejszenie liczby zmian trądzikowych jest częściowo spowodowane działaniem przeciwbakteryjnym oraz przeciwzapalnym erytromycyny.

Izotretynoina

Izotretynoina wiąże się z mniejszą siłą z trzema jądrowymi receptorami retinoidowymi (RAR) alfa, beta, gamma i jest niezdolna do wiązania się z jądrowym receptorem retinoidowym X(RXR) oraz z kompleksem receptorowym (CRABP).

Badania kliniczne

Bezpieczeństwo i skuteczność stosowania w skojarzeniu 2% erytromycyny i 0,05% izotretynoiny dwa razy na dobę, zostało określone w 12-tygodniowym badaniu, podwójnie zaślepionym, randomizowanym, z użyciem placebo i grupą kontrolną, przeprowadzonym u 161 pacjentów w wieku od 16 do 32 lat, z rozpoznaniem trądzikiem pospolitym o nasileniu słabym do umiowanego. Stosowanie w skojarzeniu 2% erytromycyny i 0,05% izotretynoiny porównywano ze stosowaniem samej erytromycyny (2%) na podłożu żelowym, izotretynoiny (0,05%) na podłożu żelowym i samego podłoża żelowego.

Skuteczność była określana poprzez porównanie liczby zmian skórnych we wszystkich grupach (zmiany zapalne i niezapalne), całkowitej liczby zmian skórnych, całkowitej liczby zapalnych zmian skórnych, całkowitej liczby niezapalnych zmian skórnych, stopnia zaawansowania trądziku, w skali GCS (ogólna zmiana - ocena badacza), samooceny pacjenta. Wyniki są podane w poniższej tabeli.

	Erytromycyna 2% /Izotretynoina 0,05% (N=40)	Erytromycyna (2%) (N=41)	Izotretynoina (0,05%) (N=40)	Podłoże żelowe (placebo) (N=40)
Zmiany zapalne				
Średnie zmniejszenie liczby zmian w stosunku do punktu początkowego	-16,3	-10,9	-8,1	-6,9
±SD	22,9	12,4	16,2	20,0
Wartość P w porównaniu z erytromycyną/izotretynoiną		0,213	0,060	0,032
Zmiany niezapalne				
Średnie zmniejszenie liczby zmian w stosunku do punktu początkowego	-18,9	-13,2	-16,9	-6,4
±SD	26,5	19,5	26,8	23,4
Wartość P w porównaniu z erytromycyną/izotretynoiną		0,323	0,727	0,031
Całkowita liczba zmian (zapalnych i niezapalnych)				
Średnie zmniejszenie liczby zmian w stosunku do punktu początkowego	-35,2	-24,0	-25,0	-13,4
±SD	45,1	25,3	33,7	36,6
Wartość P w porównaniu z erytromycyną/izotretynoiną		0,190	0,232	0,012
Stopień zaawansowania trądziku				
Średnie zmniejszenie liczby zmian w stosunku do punktu początkowego	-0,31	-0,20	-0,17	-0,23
±SD	0,37	0,22	0,32	0,28
Wartość P w porównaniu z erytromycyną/izotretynoiną		0,144	0,054	0,223

Wszystkie testy statystyczne były testami zależnymi i przeprowadzono je na 5% poziomie znamienności ($p=0,05$). Analiza wariancji została użyta do porównania 4 leczonych grup pacjentów, ze względu na zmianę w tygodniu 4, 8 oraz 12 od punktu początkowego.

Stosowanie w skojarzeniu erytromycyny i izotretynoiny spowodowało największą poprawę we wszystkich ocenianych grupach w 12 tygodniu badania. Stosowanie w skojarzeniu erytromycyny i izotretynoiny znacznie ($p<0,05$) zmniejszyło średnią liczbę wszystkich zmian (zapalnych i niezapalnych) w porównaniu z placebo.

GCS (Globalna ocena badacza) i samoocena pacjenta w 4, 8 i 12 tygodniu (badanie nr 166-GB-01,1995)

Odsetek pacjentów %	Erytromycyna 2% /Izotretynoina 0,05% (N=40)			Erytromycyna (2%) (N=41)			Izotretynoina (0,05%) (N=40)			Podłoże żelowe (placebo) (N=40)		
	Tydzień 4	Tydzień 8	Tydzień 12	Tydzień 4	Tydzień 8	Tydzień 12	Tydzień 4	Tydzień 8	Tydzień 12	Tydzień 4	Tydzień 8	Tydzień 12
GCS (ogólna zmiana - ocena badacza)												
Poprawa	57	73	75	57	57	69	45	59	69	42	46	60
Bez zmian	35	19	11	27	40	11	37	30	22	40	40	20
Pogorszenie	8	8	14	16	3	20	17	11	8	17	14	20
Samoocena pacjenta												
Poprawa	57	76	69	57	60	58	58	75	66	40	46	53
Bez zmian	37	18	22	37	37	27	29	17	34	43	40	42
Pogorszenie	6	6	8	6	3	15	13	8	0	16	14	6

W ocenie badacza, taka sama proporcja pacjentów w grupie stosującej w skojarzeniu erytromycynę z izotretynoiną lub samą erytromycynę wykazała poprawę stanu skóry w 4 tygodniu badania. W tygodniach 8 i 12 poprawę odnotowano u większej liczby pacjentów w grupie stosującej erytromycynę z izotretynoiną w stosunku do pacjentów z pozostałych 3 grup. Pacjenci dokonali subiektywnej oceny swojego stanu poprzez obserwację ewentualnej poprawy. Podobna liczba pacjentów twierdziła, że ich stan uległ poprawie przy stosowaniu erytromycyny z izotretynoiną lub samej izotretynoiny i połączenie obu substancji oraz sama izotretynoina zostały uznane za bardziej efektywne niż sama erytromycyna lub placebo w tygodniu 12.

Zdaniem badacza nie odnotowano znaczących różnic pomiędzy leczonymi grupami, jeśli chodzi o ogólną tolerancję składników. Tolerancja została uznana za doskonałą lub dobrą u 86% pacjentów stosujących erytromycynę z izotretynoiną, 91% pacjentów stosujących erytromycynę, 81% pacjentów stosujących izotretynoinę i 91% pacjentów stosujących placebo.

Te dane są ujęte w poniższej tabeli:

Ogólna tolerancja w 12 tygodniu (badanie nr 166-GB-01, 1995)

Ogólna tolerancja	Erytromycyna 2% /Izotretynoina 0,05% (N=40)	Erytromycyna (2%) (N=41)	Izotretynoina (0,05%) (N=40)	Podłoże żelowe (placebo) (N=40)
Doskonała	28 (78%)	27 (77%)	24 (67%)	26 (74%)
Dobra	3 (8%)	5 (14%)	5 (14%)	6 (17%)
Przeciętna	3(8%)	3 (8%)	4 (11%)	3 (9%)
Słaba	2(6%)	0	3 (8 %)	0

5.2. Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Wchłanianie ogólnoustrojowe erytromycyny i izotretynoiny po zastosowaniu na skórę z produktu leczniczego Isotrexin jest małe i nie różni się od wchłaniania z produktów leczniczych zawierających samą erytromycynę lub izotretynoinę.

Stężenie erytromycyny, izotretynoiny oraz ich metabolitów w osoczu po zastosowaniu miejscowym żelu zawierającego 0,05% izotretynoiny i 2% erytromycyny, zostały zmierzone w dwóch badaniach przeprowadzonych u pacjentów z trądzikiem.

W pierwszym badaniu, otwartym, kontrolowanym, które jest kontynuacją 12 tygodniowego badania randomizowanego z podwójnie zaślepioną próbą, mierzono stężenie substancji czynnej w osoczu u 24 pacjentów z trądzikiem o nasileniu słabym (łagodnym) do umiarkowanego przez okres 4 tygodni. Pacjenci stosowali żel w średniej ilości 0,652 g ± 0,871 g na dawkę.

Drugie badanie objęło 51 pacjentów ze stwierdzonym trądzikiem o nasileniu umiarkowanym do silnego. Badano w nim wchłanianie substancji czynnych po aplikacji maksymalnej ilości żelu na duży obszar skóry z trądzikiem pospolitym (średnia wartość 2,078 g na aplikację) dwa razy na dobę przez okres 4 tygodni.

Oba badania wykazały, że izotretynoina i erytromycyna wchłaniały się do organizmu w niewielkim stopniu. Ogólnoustrojowe stężenie izotretynoiny po zastosowaniu na skórę było mniejsze niż 2 ng/ml, lub mieściło się w zakresie endogennym od 0,5 do 5 ng/ml. Podobnie, nie wydaje się, by erytromycyna przenikała przez skórę (nie określono mierzalnych stężeń erytromycyny w żadnej z pobranych prób). Isotrexin żel nie ma wpływu na charakterystykę wchłaniania poszczególnych substancji czynnych.

Dystrybucja

Dystrybucja erytromycyny lub izotretynoiny stosowanych w skojarzeniu po podaniu na skórę nie była rozważana. Nie ma dowodów na to, że to erytromycyna i izotretynoina po podaniu na skórę, wchłaniają się w mierzalnych ilościach.

Erytromycyna w 65% wiąże się z proteinami osocza.

Izotretynoina jest w więcej niż w 99,9% wiązana z proteinami osocza, przede wszystkim z albuminą.

Metabolizm

Nie ma danych dotyczących metabolizmu erytromycyny stosowanej na skórę. Po podaniu ogólnym, erytromycyna jest inaktywowana w wątrobie w wyniku demetylacji.

Jest bardzo mało danych dotyczących metabolizmu izotretynoiny po zastosowaniu na skórę. Izotretynoina może być metabolizowana przez izoenzymy cytochromu P450 lub inne endogenne utleniacze i rodniki w skórze.

Badania *in vivo* przeprowadzone na ludziach wykazały, że 3 główne metabolity izotretynoiny oznaczone w ludzkim osoczu po doustnym podaniu izotretynoiny to 4-okso-izotretynoina, kwas retynowy (tretynoina) i 4-okso-kwas retynowy (4-okso-tretynoina). W badaniach *in vitro* wykazano, że wszystkie metabolity izotretynoiny są zbliżone aktywnością do retinoidów. Badania *in vitro* wykazały, że głównymi enzymami odpowiedzialnymi za metabolizm izotretynoiny są izoenzymy 2C8 i 3A4 cytochromu P450.

Eliminacja

Jest mało prawdopodobne, że erytromycyna i izotretynoina zastosowane na skórę przenikną do krążenia ogólnoustrojowego w mierzalnych ilościach. Jeśli zostaną wchłonięte bardzo małe ilości erytromycyny i izotretynoiny, zostaną one utlenione i wydalone z kałem lub moczem.

Specjalne populacje pacjentów

Dzieci

Nie dotyczy

Pacjenci w podeszłym wieku

Patrz punkt 4.2

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby

Patrz punkt 4.2

5.3. Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Kancerogenność/mutagenność

Nie przeprowadzono badań nad kancerogennością i genotoksycznością stosowanej w skojarzeniu erytromycyny i izotretynoiny.

Erytromycyna

Badania kancerogenności samej erytromycyny nie zostały przeprowadzone.

Przeprowadzono badania na myszach i szczurach polegające na dodaniu do diety stearynianu erytromycyny. Nie wykazały one działania rakotwórczego.

Badania nad genotoksycznością samej erytromycyny nie zostały przeprowadzone.

Stearynian erytromycyny nie miał działania mutagennego w próbie mutagenności przeprowadzonej na bakteriach (*Salmonella typhimurium*) przy i bez obecności aktywacji metabolicznej i nie był genotoksyczny w próbie aberracji chromosomalnej i wymiany chromatyd siostrzanych, przeprowadzonej

na komórkach jajnika chomika chińskiego, przy i bez obecności aktywacji metabolicznej. Niewielki wzrost częstości mutacji o wątpliwym związku biologicznym, został zaobserwowany w próbie na komórkach chłoniaka L5178Y u myszy, przeprowadzonej bez obecności aktywatora metabolicznego.

Izotretynoina

Badania na bezwłosych myszach sugerują, że równoczesne wystawienie skóry na działanie izotretynoiny w dawkach do 500 mg/kg mc. może zwiększyć potencjał rakotwórczy promieniowana UV. Znaczenie wyniku tego badania u ludzi jest niejasne.

Izotretynoina nie wykazała wpływu na mutagenność w przeprowadzonych badaniach *in vitro* – w teście Ames, w teście aberracji chromosomowych, teście nieplanowanej syntezy DNA oraz *in vivo* w teście mikrojądrowym u myszy.

Toksykologia rozrodczości

Płodność

Nie przeprowadzono badań nad płodnością ani wczesnym rozwojem embrionalnym erytromycyny i izotretynoiny.

Erytromycyna

Nie ma danych dotyczących wpływu erytromycyny stosowanej na skórę na płodność.

Izotretynoina

Nie odnotowano działania niepożądanego izotretynoiny stosowanej doustnie w dawkach do 32 mg/kg mc./na dobę u szczurów na działanie gonad, płodność, liczbę poczęć, przebieg ciąży, poród, żywotność noworodków i laktację. U psów zaobserwowano atrofię jąder oraz zakłócenie procesu spermatogenezy po 30 tygodniu podawania 20 mg/kg mc. lub 120 mg/kg mc. izotretynoiny na dobę.

Ciąża

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu erytromycyny/izotretynoiny na rozwój zarodka i płodu.

Erytromycyna

Nie ma danych dotyczących wpływu miejscowo stosowanej erytromycyny na rozwój zarodka i płodu.

Izotretynoina

Badanie teratogenności przeprowadzone na królikach, którym podawano miejscowo żel zawierający izotretynoinę w dawce przekraczającej nawet 60-krotność standardowej dawki stosowanej u ludzi, nie wykazały działania embriotoksycznego lub teratogennego.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1. Wykaz substancji pomocniczych

Butylohydroksytoluen
Hydroksypropyloceluloza
Etanol

6.2. Niezgodności farmaceutyczne

Nie stwierdzono

6.3. Okres ważności

18 miesięcy

6.4. Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

6.5. Rodzaj i zawartość opakowania

Tuba aluminiowa z polipropylenową zakrętką, zawierająca 30 g żelu, umieszczona w tekturowym pudełku.

6.6. Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak szczególnych zaleceń.

**7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA
DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Stiefel Laboratories Legacy (Ireland) Ltd
Finisklin Business Park, Sligo
Irlandia

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

8767

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO
OBROTU/DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 05 czerwca 2001

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 29 stycznia 2014

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI
PRODUKTU LECZNICZEGO**