



## **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

ISDIBEN 20 mg capsule molli

## **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Ogni capsula molle contiene 20 mg di isotretinoina

Eccipienti:

Olio di soia: 208,4 mg/capsula

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

## **3. FORMA FARMACEUTICA**

Capsule molli.

Ogni capsula ovale ha un involucro bicolore opaco rosso/marrone e crema con un contenuto giallo/arancione brillante ed è stampata su un lato con il logo "I20".

## **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

### **4.1 Indicazioni terapeutiche**

Forme gravi di acne (come acne nodulare o acne conglobata o acne con rischio di cicatrici permanenti) resistenti a cicli adeguati di terapia standard con antibatterici sistemici e terapia topica.

### **4.2 Posologia e modo di somministrazione**

ISDIBEN deve essere prescritto solamente da o sotto supervisione di medici, che abbiano esperienza nell'uso di retinoidi sistemici per il trattamento dell'acne grave e che comprendano pienamente il rischio del trattamento con isotretinoina e la necessità del monitoraggio.

Le capsule devono essere assunte con il cibo una o due volte al giorno.

#### Adulti compresi gli adolescenti e gli anziani

La terapia con isotretinoina deve essere iniziata alla dose di 0,5 mg/kg al giorno. La risposta terapeutica all'isotretinoina e alcuni degli eventi avversi dell'isotretinoina sono correlati alla dose e variano da un paziente all'altro. Perciò è necessario un aggiustamento individuale del dosaggio durante la terapia. Per la maggior parte dei pazienti la dose è compresa tra 0,5 e 1,0 mg/kg al giorno.

La remissione a lungo termine e la frequenza di recidive sono più strettamente correlate alla dose totale somministrata che alla durata del trattamento o alla dose giornaliera. È stato mostrato che non sono da attendersi sostanziali benefici aggiuntivi superando una dose cumulativa di trattamento di 120 - 150 mg/kg. La durata del trattamento dipenderà dalla dose individuale giornaliera. Un ciclo di trattamento di 16-24 settimane è normalmente sufficiente ad ottenere la remissione.

Nella maggior parte dei pazienti la completa risoluzione dell'acne si ottiene con un singolo ciclo di trattamento. In caso di una recidiva certa può essere considerato un ulteriore ciclo di terapia con isotretinoina alla stessa dose giornaliera e con la stessa dose cumulativa di trattamento. Dal momento che un ulteriore miglioramento dell'acne può essere osservato fino ad 8 settimane dopo la fine del trattamento, non si deve considerare un ulteriore ciclo di trattamento prima che sia trascorso tale periodo.

#### Pazienti con insufficienza renale grave

In pazienti con insufficienza renale grave il trattamento deve essere iniziato con una dose più bassa (es. 10 mg/die). La dose deve essere poi aumentata fino a 1 mg/kg/die o fino alla dose massima tollerata dal paziente (vedere paragrafo 4.4).

#### Bambini

ISDIBEN non è indicata per il trattamento dell'acne prepuberale e non è raccomandata nei pazienti di età inferiore ai 12 anni a causa della mancanza di dati sull'efficacia e sulla sicurezza.

#### Pazienti con intolleranza

Nei pazienti che presentano grave intolleranza alla dose raccomandata, è possibile continuare il trattamento a dose più bassa con la conseguenza di una maggiore durata del trattamento e un più elevato rischio di ricaduta. Per ottenere la massima efficacia possibile in questi pazienti la dose deve essere normalmente proseguita alla massima dose tollerata.

### **4.3 Controindicazioni**

ISDIBEN è controindicato nelle donne in gravidanza o che allattano (vedere paragrafo 4.6).

ISDIBEN è controindicato nelle donne che sono potenzialmente fertili a meno che non siano soddisfatte tutte le condizioni previste dal Programma di Prevenzione della Gravidanza (vedere paragrafo 4.4).

Inoltre isotretinoina è controindicata nei pazienti

- con insufficienza epatica
- con valori eccessivamente elevati di lipidi plasmatici
- con ipervitaminosi A
- con ipersensibilità a isotretinoina o a uno qualsiasi degli eccipienti
- in trattamento concomitante con tetracicline (vedere paragrafo 4.5)
- allergici all'olio di arachidi o di soia, poiché isotretinoina contiene olio di semi di soia.

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

#### Programma di Prevenzione della Gravidanza

#### **Questo medicinale è TERATOGENO**

Isotretinoina è controindicata nelle donne che sono potenzialmente fertili a meno che la paziente non soddisfi tutte le seguenti condizioni del Programma di Prevenzione della Gravidanza:

- Deve essere affetta da acne grave (acne nodulare o acne conglobata o acne con rischio di cicatrici permanenti) resistente a cicli adeguati di terapia standard con antibiotici sistemici e terapia topica (vedere paragrafo 4.1).
- Comprende il rischio teratogeno.
- Comprende la necessità di un rigoroso follow up a cadenza mensile.
- Comprende e accetta la necessità di una contraccezione efficace, senza interruzione, da 1 mese prima dell'inizio del trattamento, per tutta la durata del trattamento fino a 1 mese dopo la fine del trattamento. Deve essere utilizzata almeno una e, preferibilmente, due forme complementari di contraccezione compreso un metodo di barriera.
- Anche in caso di amenorrea la paziente deve seguire tutte le indicazioni per un'efficace contraccezione.
- Deve essere in grado di attenersi alle misure contraccettive efficaci.
- È informata e comprende le potenziali conseguenze di una gravidanza e la necessità di consultarsi rapidamente con il medico in caso di rischio di gravidanza.

- Comprende la necessità e accetta di sottoporsi a un test di gravidanza subito prima di iniziare il trattamento, durante il trattamento e 5 settimane dopo la fine del trattamento.
- Ha riconosciuto di aver compreso i rischi e le necessarie precauzioni legati all'utilizzo di isotretinoina.

Queste condizioni riguardano anche le donne al momento non sessualmente attive, a meno che il medico prescrittore non ritenga esistano convincenti ragioni che indicano che non c'è il rischio di gravidanza.

Il medico prescrittore deve assicurarsi che:

- La paziente si attenga alle condizioni di prevenzione della gravidanza precedentemente riportate, compresa la conferma di un adeguato livello di comprensione.
- La paziente abbia riconosciuto i requisiti sopramenzionati.
- La paziente abbia utilizzato almeno uno e preferibilmente due metodi di contraccezione efficace, tra cui un metodo di barriera per almeno 1 mese prima dell'inizio del trattamento, e stia continuando ad usare la contraccezione efficace durante tutto il periodo del trattamento e per almeno 1 mese dopo il termine del trattamento.
- I risultati negativi dei test di gravidanza siano stati ottenuti prima, durante e 5 settimane dopo la fine del trattamento. Le date ed i risultati dei test devono essere documentati.

#### Contracezione

Alle pazienti devono essere fornite informazioni complete sulla prevenzione della gravidanza e deve essere fornita una consulenza sulla contraccezione se non stanno utilizzando una efficace contraccezione.

Come requisito minimo le pazienti a potenziale rischio di gravidanza devono utilizzare almeno un metodo efficace di contraccezione. Le pazienti devono preferibilmente utilizzare due forme complementari di contraccezione, tra cui un metodo di barriera. La contraccezione deve essere perseguita per almeno 1 mese dopo il termine del trattamento con isotretinoina, anche nelle pazienti con amenorrea.

#### Test di gravidanza

Secondo la pratica medica locale, si raccomanda di eseguire nei primi tre giorni del ciclo mestruale, sotto supervisione del medico, il test di gravidanza con una sensibilità minima di 25 mIU/ml, come segue.

#### *Prima di iniziare la terapia*

Prima di iniziare la contraccezione, per escludere la possibilità di gravidanza, si raccomanda l'esecuzione, sotto supervisione del medico, di un iniziale test di gravidanza di cui siano registrati data di esecuzione e risultato. Nelle pazienti con mestruazioni irregolari, il momento per eseguire il test di gravidanza deve riflettere l'attività sessuale della paziente e deve essere eseguito circa 3 settimane dopo l'ultimo rapporto sessuale non protetto. Il medico prescrittore deve informare la paziente sulla contraccezione.

Un test di gravidanza, con supervisione del medico, deve essere eseguito anche alla prescrizione iniziale o nei 3 giorni precedenti ad essa, e deve essere eseguito dopo che la paziente ha utilizzato una contraccezione efficace per almeno 1 mese. Questo test di gravidanza deve assicurare che la paziente non è in gravidanza al momento di iniziare il trattamento con isotretinoina.

#### *Visite di follow up*

Le visite di follow up devono essere fissate ad intervalli di 28 giorni. La necessità di test di gravidanza mensili ripetuti, con supervisione del medico, deve essere determinata sulla base della pratica locale, considerando l'attività sessuale della paziente e l'anamnesi mestruale recente (cicli irregolari, cicli saltati o amenorrea). Quando indicati, i test di gravidanza di follow up devono essere eseguiti il giorno della visita di prescrizione o nei 3 giorni precedenti ad essa.

### *Termine del trattamento*

Cinque settimane dopo il termine del trattamento, le pazienti devono sottoporsi ad un test di gravidanza finale per escludere la gravidanza.

### Restrizioni di prescrizione e dispensazione

La prescrizione di isotretinoina alle donne in età fertile deve essere limitata a 30 giorni di trattamento e la prosecuzione del trattamento richiede una nuova prescrizione. Idealmente il test di gravidanza, la consegna della prescrizione e la dispensazione di isotretinoina devono avvenire lo stesso giorno. La dispensazione di isotretinoina deve avvenire entro un massimo di 7 giorni dalla prescrizione.

### Pazienti maschi

I dati disponibili suggeriscono che il livello di esposizione materna dallo sperma dei pazienti che ricevono isotretinoina non è di dimensioni sufficienti ad essere associato con effetti teratogeni dell'isotretinoina.

I pazienti maschi devono ricordare di non condividere mai questo medicinale con altre persone, particolarmente con le donne.

### Ulteriori precauzioni

I pazienti devono essere istruiti affinché non diano mai questo medicinale ad altre persone e, alla fine del trattamento, restituiscano le capsule non utilizzate al farmacista.

I pazienti non devono donare il sangue durante il trattamento e per un mese dopo la sospensione dell'isotretinoina a causa del potenziale rischio per il feto di una donna in gravidanza che dovesse ricevere tale sangue.

### Materiale educativo

Per aiutare medici prescrittori, farmacisti e pazienti ad evitare l'esposizione del feto all'isotretinoina, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio fornirà del materiale educativo mirato a rafforzare le avvertenze circa la teratogenicità dell' isotretinoina, a dare consigli sulla contraccezione prima che venga iniziata la terapia e a dare indicazioni sulla necessità del test di gravidanza.

A tutti i pazienti uomini e donne, devono essere date dal medico informazioni complete sul rischio di teratogenicità e sulle rigorose misure di prevenzione della gravidanza come specificato nel Programma di Prevenzione della Gravidanza.

### Disturbi psichiatrici

In pazienti trattati con isotretinoina sono stati riportati depressione, incluso peggioramento di depressione preesistente, ansia, tendenze aggressive, alterazione dell'umore, sintomi psicotici e, molto raramente, ideazioni suicidarie, tentativi di suicidio e suicidio (vedere paragrafo 4.8). È necessario porre particolare attenzione ai pazienti con una storia di depressione e tutti i pazienti devono essere monitorati per individuare i segni della depressione e, se necessario, devono essere indirizzati verso un trattamento appropriato. La sospensione del trattamento con isotretinoina, comunque, può non essere sufficiente per alleviare i sintomi e può quindi rendersi necessaria un'ulteriore valutazione psichiatrica o psicologica.

### Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Un aggravamento acuto dell'acne si osserva occasionalmente nel periodo iniziale di terapia, ma il fenomeno si risolve con il proseguimento del trattamento, generalmente entro 7-10 giorni, e di solito non richiede un aggiustamento della dose.

Evitare l'esposizione intensa ai raggi solari o alle radiazioni UV. Quando necessario, deve essere utilizzato un prodotto antisolare ad alto fattore di protezione (almeno 15).

Evitare la dermoabrasione chimica aggressiva e la laserterapia cutanea nei pazienti trattati con isotretinoina per un periodo di 5-6 mesi dopo la fine del trattamento a causa del rischio di cicatrici

ipertrofiche in zone atipiche e, più raramente, ipo o iper-pigmentazione postinfiammatoria nelle aree trattate. Evitare di utilizzare la ceretta depilatoria nei pazienti trattati con isotretinoina per un periodo di almeno 6 mesi dopo il trattamento per il rischio di lacerazioni dell'epidermide.

Evitare la somministrazione concomitante di isotretinoina e prodotti topici antiacne ad azione cheratolitica o esfoliante in quanto si può avere un aumento dell'irritazione locale.

Raccomandare ai pazienti l'uso di un unguento o crema idratante per la pelle e un balsamo per le labbra dall'inizio del trattamento in quanto l'isotretinoina può provocare secchezza della cute e delle labbra.

Nel periodo post marketing sono stati riportati casi di gravi reazioni cutanee (es. eritema multiforme (EM), sindrome di Steven Johnson (SJS) e necrolisi epidermica tossica (TEN) associate all'uso di isotretinoina. Siccome questi eventi possono essere difficili da distinguere da altre reazioni cutanee che possono comparire (vedere paragrafo 4.8), i pazienti devono essere avvertiti di questi segni e sintomi e monitorati attentamente per le reazioni cutanee gravi. Se vi è il sospetto di una reazione cutanea grave, il trattamento con isotretinoina deve essere interrotto.

#### Patologie dell'occhio

La secchezza degli occhi, le opacità corneali, la riduzione della visione notturna e la cheratite solitamente si risolvono dopo la sospensione della terapia. La secchezza degli occhi si può alleviare applicando un unguento oculare lubrificante o delle lacrime artificiali. Si può verificare intolleranza alle lenti a contatto per cui il paziente può essere costretto a portare gli occhiali durante il trattamento.

È stata segnalata anche la riduzione della visione notturna e in alcuni soggetti l'insorgenza è stata improvvisa (vedere paragrafo 4.7). I pazienti che manifestano problemi visivi devono essere indirizzati ad una visita oculistica. Può essere necessario sospendere il trattamento con isotretinoina.

#### Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

Sono stati segnalati mialgia, artralgia e aumento dei valori sierici della creatinina fosfochinasi in pazienti in trattamento con isotretinoina, soprattutto tra coloro che intraprendono attività fisiche intense (vedere paragrafo 4.8).

Si sono verificate alterazioni ossee tra cui saldatura epifisaria prematura, iperostosi e calcificazione dei tendini e dei legamenti dopo diversi anni di somministrazione a dosi molto alte per il trattamento dei disturbi della cheratinizzazione. I dosaggi, la durata del trattamento e la dose cumulativa totale in questi pazienti generalmente hanno superato di molto quelli raccomandati per il trattamento dell'acne.

#### Ipertensione endocranica benigna

Sono stati segnalati casi di ipertensione endocranica benigna, alcuni dei quali concernevano l'uso concomitante di tetracicline (vedere paragrafi 4.3 e 4.5). I segni e i sintomi di ipertensione endocranica benigna sono cefalea, nausea e vomito, disturbi della vista e papilledema. I pazienti che sviluppano ipertensione endocranica benigna devono interrompere immediatamente il trattamento con isotretinoina.

#### Patologie epatobiliari

Gli enzimi epatici devono essere controllati prima del trattamento, 1 mese dopo l'inizio del trattamento e successivamente ogni 3 mesi a meno che non sia indicato clinicamente un monitoraggio più frequente. Sono stati segnalati aumenti transitori e reversibili delle transaminasi epatiche. In molti casi queste alterazioni sono rimaste nell'ambito dei valori normali e i valori sono tornati ai livelli iniziali nel corso del trattamento. Tuttavia, in caso di aumento dei livelli delle transaminasi persistente e clinicamente rilevante, deve essere presa in considerazione la riduzione della dose o la sospensione del trattamento.

### Insufficienza renale

L'insufficienza renale e lo scompenso renale non influenzano la farmacocinetica dell' isotretinoina. Pertanto, isotretinoina può essere somministrata a pazienti affetti da insufficienza renale. Si raccomanda, comunque, che nei pazienti il trattamento sia iniziato con una dose ridotta e poi aumentata fino alla dose massima tollerata (vedere paragrafo 4.2).

### Metabolismo lipidico

I lipidi sierici (valori a digiuno) devono essere controllati prima del trattamento, 1 mese dopo l'inizio del trattamento e, successivamente, ogni 3 mesi a meno che non sia indicato clinicamente un monitoraggio più frequente. Solitamente i lipidi sierici ritornano entro i valori normali riducendo la dose o sospendendo il trattamento e possono rispondere anche a misure dietetiche.

L' isotretinoina è stata associata ad un aumento dei livelli plasmatici dei trigliceridi. L' isotretinoina, deve essere sospesa nel caso in cui non sia possibile controllare la trigliceridemia a un livello accettabile o se si verificano sintomi di pancreatite (vedere paragrafo 4.8). Livelli superiori a 800 mg/dl o 9 mmol/l si associano, a volte, alla pancreatite acuta, che può essere fatale.

### Patologie gastrointestinali

Isotretinoina è stata associata a patologie infiammatorie dell'intestino (tra cui ileite regionale) in pazienti senza una precedente storia di patologie intestinali. I pazienti che dovessero manifestare una diarrea grave (emorragica) devono interrompere immediatamente il trattamento con isotretinoina.

### Reazioni allergiche

Sono state segnalate raramente reazioni anafilattiche, in alcuni casi dopo precedente esposizione topica ai retinoidi. Reazioni allergiche cutanee sono raramente segnalate. Sono stati segnalati casi gravi di vasculite allergica spesso con porpora (ecchimosi e chiazze rosse) agli arti e con interessamento extracutaneo. Le reazioni allergiche gravi necessitano l'interruzione della terapia e un accurato monitoraggio del paziente.

### Pazienti ad Alto Rischio

Nei pazienti affetti da diabete, obesità, alcolismo o disturbi del metabolismo lipidico trattati con isotretinoina può essere necessario effettuare controlli più frequenti dei valori dei lipidi sierici e/o della glicemia. È stata segnalata glicemia elevata a digiuno e sono stati diagnosticati nuovi casi di diabete nel corso del trattamento con isotretinoina.

## **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

I pazienti non devono assumere vitamina A come medicinale concomitante a causa del rischio di insorgenza di ipervitaminosi A.

Durante l'assunzione contemporanea di isotretinoina e tetracicline sono stati segnalati casi di ipertensione endocranica benigna (pseudotumor cerebri). Quindi si deve evitare il trattamento concomitante con le tetracicline (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

Evitare la somministrazione concomitante di isotretinoina e prodotti topici antiacne ad azione cheratolitica o esfoliante in quanto si può avere un aumento dell'irritazione locale (vedere paragrafo 4.4).

## 4.6 Gravidanza e allattamento

**La gravidanza è una controindicazione assoluta al trattamento con isotretinoina (vedere paragrafo 4.3). Se si verifica una gravidanza nonostante queste precauzioni durante il trattamento con isotretinoina o nel mese seguente, vi è un grande rischio di malformazioni gravi e molto gravi del feto.**

Le malformazioni fetali associate con l'esposizione all' isotretinoina comprendono anomalie del sistema nervoso centrale (idrocefalo, malformazioni/anomalie cerebellari, microcefalia), dimorfismo facciale, palatoschisi, anomalie dell'orecchio esterno (assenza dell'orecchio esterno, canali uditivi esterni piccoli o assenti), anomalie oculari (microftalmia), anomalie cardiovascolari (malformazioni del cono-tronco come la tetralogia di Fallot, la trasposizione dei grossi vasi, i difetti del setto), anomalie del timo e delle paratiroidi. È presente anche una aumentata incidenza degli aborti spontanei.

Se si dovesse verificare una gravidanza in una donna in trattamento con isotretinoina, il trattamento deve essere interrotto e la paziente deve essere inviata da un medico specialista o con esperienza in teratologia per valutazione e consulto.

### Allattamento

Dal momento che l' isotretinoina è altamente lipofila, il passaggio del farmaco nel latte materno è molto probabile. Per la possibilità di effetti indesiderati per il bambino esposto attraverso il latte materno, l'uso di isotretinoina nelle madri che allattano è controindicato.

## 4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Durante la terapia con isotretinoina si è verificato un numero di casi di riduzione della visione notturna, in rare occasioni protrattasi dopo la terapia (vedere paragrafi 4.4 e 4.8). Poiché in alcuni pazienti l'insorgenza è stata improvvisa, è necessario avvisare i pazienti di questo possibile problema ed informarli di fare attenzione nella guida di veicoli e nell'uso di macchinari.

Molto raramente sono stati riferiti sonnolenza, capogiri e disturbi visivi. Se manifestano questi effetti i pazienti devono essere avvisati di non guidare, usare macchinari o prendere parte a qualsiasi altra attività in cui i sintomi possano mettere a rischio se stessi o gli altri.

## 4.8 Effetti indesiderati

I seguenti sintomi sono gli effetti indesiderati di isotretinoina segnalati più comunemente: secchezza delle mucose per esempio delle labbra, cheilite, della mucosa nasale, epistassi, degli occhi, congiuntivite e secchezza della cute. Alcuni degli effetti indesiderati associati all'uso di isotretinoina sono correlati alla dose. Gli effetti indesiderati sono in genere reversibili dopo la modifica della dose o la sospensione del trattamento, alcuni comunque, possono persistere dopo l'interruzione della terapia.

<b><u>Infezioni:</u></b> Molto raro ( $\leq 1/10.000$ )	Infezioni batteriche (mucocutanee) da gram positivi
<b><u>Patologie del sistema emolinfopoietico:</u></b> Molto comune ( $\geq 1/10$ )  Comune ( $\geq 1/100, < 1/10$ ) Molto raro ( $\leq 1/10.000$ )	Anemia, aumento della velocità di eritrosedimentazione, trombocitopenia, trombocitosi Neutropenia Linfoadenopatia
<b><u>Disturbi del sistema immunitario:</u></b> Raro ( $\geq 1/10.000, < 1/1.000$ )	Reazione allergica della cute, reazioni anafilattiche, ipersensibilità



<u>Disturbi del metabolismo e della nutrizione:</u> Molto raro ( $\leq 1/10.000$ )	Diabete mellito, Iperuricemia
<u>Disturbi psichiatrici:</u> Raro ( $\geq 1/10.000$ , $< 1/1.000$ )  Molto raro ( $\leq 1/10.000$ )	Depressione incluso aggravamento di depressione preesistente, tendenze all'aggressività, ansia, alterazione dell'umore.  Anomalie comportamentali, disturbi psicotici, ideazioni suicidarie, tentativo di suicidio, suicidio
<u>Patologie del sistema nervoso:</u> Comune ( $\geq 1/100$ , $< 1/10$ ) Molto raro ( $\leq 1/10.000$ )	Cefalea Ipertensione endocranica benigna, convulsioni, sonnolenza, capogiro
<u>Patologie dell'occhio:</u> Molto comune ( $\geq 1/10$ )  Molto raro ( $\leq 1/10.000$ )	Blefarite, congiuntivite, secchezza degli occhi, irritazione oculare  Visione offuscata, cataratta, cecità ai colori (deficit della visione dei colori), intolleranza alle lenti a contatto, opacità corneale, ridotta visione notturna, cheratite, papilledema (come segno di ipertensione endocranica benigna), fotofobia, disturbi della visione
<u>Patologie dell'orecchio e del labirinto:</u> Molto raro ( $\leq 1/10.000$ )	Compromissione dell'udito
<u>Patologie vascolari:</u> Molto raro ( $\leq 1/10.000$ )	Vasculite (per esempio granulomatosi di Wegener, vasculite allergica)
<u>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche:</u> Comune ( $\geq 1/100$ , $< 1/10$ ) Molto raro ( $\leq 1/10.000$ )	Epistassi, secchezza nasale, nasofaringite Broncospasmo (particolarmente in pazienti asmatici), raucedine
<u>Patologie gastrointestinali:</u> Molto raro ( $\leq 1/10.000$ )	Colite, ileite, secchezza della gola, emorragia gastrointestinale, diarrea emorragica e malattia infiammatoria intestinale, nausea, pancreatite (vedere paragrafo 4.4)
<u>Patologie epatobiliari:</u> Molto comune ( $\geq 1/10$ ) Molto raro ( $\leq 1/10.000$ )	Aumento delle transaminasi (vedere paragrafo 4.4) Epatite
<u>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:</u> Molto comune ( $\geq 1/10$ )  Raro ( $\geq 1/10.000$ , $< 1/1.000$ ) Molto raro ( $\leq 1/10.000$ )  Frequenza non nota <sup>(1)</sup> :	Cheilite, dermatite, secchezza della cute, esfoliazione localizzata, prurito, rash eritematoso, fragilità cutanea (rischio di traumi da frizione)  Alopecia  Acne fulminante, aggravamento dell'acne (esacerbazione dell'acne), eritema (facciale), esantema, disturbi a carico dei capelli, irsutismo, distrofia ungueale, paronichia, reazioni di fotosensibilità, granuloma piogeno, iperpigmentazione cutanea, aumento della sudorazione eritema multiforme, sindrome di Steven-Johnson, necrolisi epidermica tossica

<u>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo:</u> Molto comune ( $\geq 1/10$ )  Molto raro ( $\leq 1/10.000$ )	Artralgia, mialgia, mal di schiena (particolarmente nei pazienti adolescenti) Artrite, calcinosi (calcificazione dei legamenti e dei tendini), saldatura prematura epifisaria, esostosi (iperostosi), ridotta densità ossea, tendinite
<u>Patologie renali e urinarie:</u> Molto raro ( $\leq 1/10.000$ )	Glomerulonefrite
<u>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione:</u> Molto raro ( $\leq 1/10.000$ )	Tessuto di granulazione (aumento della formazione), malessere
<u>Esami diagnostici:</u> Molto comune ( $\geq 1/10$ )  Comune ( $\geq 1/100, < 1/10$ )  Molto raro ( $\leq 1/10.000$ )	Aumento della trigliceridemia, riduzione delle lipoproteine ad alta densità Aumento della colesterolemia, aumento della glicemia, ematuria, proteinuria Aumento dei livelli ematici di creatinfosfochinasi.
1. non può essere definita sulla base dei dati disponibili	

*L'incidenza degli eventi avversi è stata calcolata dall'insieme dei dati degli studi clinici che hanno coinvolto 824 pazienti e dai dati raccolti dopo la commercializzazione del farmaco.*

#### **4.9 Sovradosaggio**

Isotretinoina è un derivato della vitamina A. Benché la tossicità acuta di isotretinoina sia bassa, in caso di sovradosaggio accidentale si possono manifestare segni di ipervitaminosi A. Le manifestazioni di tossicità acuta da vitamina A comprendono cefalea intensa, nausea o vomito, sonnolenza, irritabilità e prurito. Segni e sintomi di sovradosaggio accidentale o deliberato di isotretinoina sono probabilmente simili. È prevedibile che i sintomi siano reversibili e passino senza la necessità di un trattamento.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: Retinoidi per il trattamento dell'acne.

Codice ATC: D10BA01

#### Meccanismo d'azione

L' isotretinoina è uno stereoisomero dell'acido all-trans retinoico (tretinoina). L'esatto meccanismo d'azione di isotretinoina non è ancora stato chiarito nei dettagli, ma è stato stabilito che il miglioramento osservato nel quadro clinico dell'acne grave è associato alla soppressione dell'attività delle ghiandole sebacee e ad una riduzione dimostrata istologicamente della dimensione delle ghiandole sebacee. Inoltre è stato dimostrato un effetto antinfiammatorio dell' isotretinoina a livello cutaneo.

#### Efficacia

Una eccessiva corneificazione del rivestimento epiteliale dell'unità pilosebacea porta alla deposizione di cellule cornee all'interno del dotto e al blocco dello stesso da parte della cheratina e dell'eccesso di sebo. Ne consegue la formazione di un comedone e, eventualmente, di lesioni infiammatorie. Isotretinoina inibisce la proliferazione delle cellule che producono il sebo e sembra agire nei confronti

dell'acne ripristinando il normale processo di differenziazione. Il sebo costituisce un substrato importante per la crescita di *Propionibacterium acnes* per cui la riduzione della produzione di sebo inibisce la colonizzazione batterica del dotto.

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

### Assorbimento

L'assorbimento dell' isotretinoina attraverso il tratto gastroenterico è variabile e dose-lineare nell'intervallo terapeutico. La biodisponibilità assoluta dell' isotretinoina non è stata determinata, dal momento che il composto non è disponibile come preparazione per via endovenosa per uso umano, ma l'estrapolazione da studi condotti su cani suggerisce una biodisponibilità sistemica abbastanza bassa e variabile. Se isotretinoina viene assunta con il cibo, la biodisponibilità raddoppia rispetto alle condizioni a digiuno.

### Distribuzione

L' isotretinoina è legata in larga misura alle proteine plasmatiche, principalmente all'albumina (99,9%). Il volume di distribuzione dell' isotretinoina nell'uomo non è stato determinato dal momento che l'isotretinoina non è disponibile come preparazione per via endovenosa per uso umano. Pochi dati sono disponibili circa la distribuzione tissutale dell' isotretinoina nell'uomo. Le concentrazioni di isotretinoina nell'epidermide sono solo la metà di quelle che si ritrovano nel siero. Le concentrazioni plasmatiche di isotretinoina sono circa 1,7 volte quelle del sangue intero per la scarsa penetrazione di isotretinoina nei globuli rossi.

### Metabolismo

Dopo somministrazione orale di isotretinoina, nel plasma sono stati identificati tre metaboliti principali: 4-ossi- isotretinoina, tretinoina (acido all-trans retinoico) e 4-ossi-tretinoina. Questi metaboliti hanno mostrato di essere biologicamente attivi in diversi studi in vitro. Uno studio clinico ha mostrato che la 4-ossi-tretinoina contribuisce significativamente all'attività dell' isotretinoina (riduzione del tasso di secrezione sebacea, nonostante nessun effetto sui livelli plasmatici di isotretinoina e tretinoina). Altri metaboliti minori comprendono i derivati glucuronati. Il maggior metabolita è 4-ossi-isotretinoina con concentrazioni plasmatiche allo steady state di 2,5 volte superiori a quelle del composto precursore.

Isotretinoina e tretinoina (acido all-trans retinoico) presentano un metabolismo reversibile (interconversione) ed il metabolismo della tretinoina è perciò legato a quello dell' isotretinoina. È stato stimato che il 20-30% di una dose di isotretinoina sia metabolizzato per isomerizzazione.

Il circolo enteroepatico può giocare un ruolo significativo nella farmacocinetica di isotretinoina nell'uomo. Studi metabolici in vitro hanno dimostrato che diversi enzimi CYP sono coinvolti nel metabolismo dell' isotretinoina in 4-ossi-isotretinoina e tretinoina. Non sembra esserci una forma isomerica predominante sulle altre. Isotretinoina e i suoi metaboliti non influenzano significativamente l'attività di CYP.

### Eliminazione

Dopo somministrazione orale di isotretinoina radiomarcata, sono state ritrovate frazioni della dose all'incirca uguali nelle urine e nelle feci. Dopo somministrazione orale di isotretinoina, l'emivita di eliminazione terminale del farmaco immodificato in pazienti affetti da acne è in media di 19 ore. L'emivita di eliminazione terminale della 4-ossi- isotretinoina è più lunga, in media 29 ore.

L' isotretinoina è un retinoide fisiologico e le concentrazioni dei retinoidi endogeni vengono raggiunte all'incirca entro due settimane dopo la fine del trattamento con isotretinoina.

### Farmacocinetica in popolazioni speciali

Dal momento che l' isotretinoina è controindicata in pazienti con compromissione epatica, le informazioni sulla sua cinetica in questa popolazione di pazienti sono limitate. L'insufficienza renale non riduce significativamente la clearance plasmatica di isotretinoina e 4-ossi- isotretinoina.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

#### Tossicità acuta

La tossicità acuta orale dell' isotretinoina è stata determinata in diverse specie animali. La DL50 è circa 2000 mg/kg nel coniglio, circa 3000 mg/kg nel topo e oltre 4000 mg/kg nel ratto.

#### Tossicità cronica

Uno studio a lungo termine condotto sui ratti per oltre 2 anni (con dosaggi di isotretinoina di 2, 8 e 32 mg/kg/die) ha fornito evidenze di parziale perdita del pelo e innalzamento dei livelli plasmatici di trigliceridi nel gruppo trattato con dose più elevata. Lo spettro di effetti indesiderati di isotretinoina nei roditori somiglia perciò da vicino a quello della vitamina A, ma non comprende le imponenti calcificazioni a livello di tessuti e organi osservate con la somministrazione di vitamina A nel ratto. Le modificazioni osservate negli epatociti con la vitamina A non si sono verificate con isotretinoina.

Tutti gli effetti indesiderati della sindrome da ipervitaminosi A osservati sono risultati reversibili spontaneamente dopo la sospensione dell' isotretinoina. Perfino gli animali da esperimento in cattivo stato generale si sono per lo più ripresi entro 1-2 settimane.

#### Teratogenicità

Come per altri derivati della vitamina A, è stato mostrato che l' isotretinoina è teratogena ed embriotossica negli animali da esperimento.

Considerato il potenziale teratogeno di isotretinoina vi sono conseguenze terapeutiche per la somministrazione in donne in età fertile (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 4.6).

#### Fertilità

isotretinoina, a dosaggi terapeutici, non influenza il numero, la motilità e la morfologia degli spermatozoi e non mette a rischio la formazione e lo sviluppo dell'embrione da parte dei maschi che assumono isotretinoina.

#### Mutagenicità

Non è stata mostrata né mutagenicità né cancerogenicità dell' isotretinoina rispettivamente nelle prove *in vitro* o nelle prove *in vivo* su animali.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

#### Contenuto delle capsule:

olio di semi di soia raffinato,  
cera d'api, gialla  
olio vegetale idrogenato, (derivato dall'olio di semi di soia)

#### Involucro delle capsule:

glicerolo  
gelatina  
acqua depurata  
ossido di ferro rosso (E 172)  
ossido di ferro giallo (E 172)  
titanio diossido (E171)  
lecitina  
trigliceridi a catena media

### Solvente per la stampa a nastro

componenti del solvente per la stampa a nastro

acqua depurata

etanolo

### Inchiostro nero:

#### Componenti dell'inchiostro di stampa nero

alcool SDA 35

propilene glicole

ossido di ferro nero

acetato polivinilico ftalato

acqua depurata

alcool isopropilico

macrogol/PEG 400

ammonio idrossido

## **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

## **6.3 Periodo di validità**

3 anni.

## **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C. Conservare nella confezione originale. Tenere la confezione ben chiusa per proteggere dalla luce.

## **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Blister termoformato. Ogni striscia di blister è formata da un triplo laminato bianco opaco (PVC/PE/PVDC) sigillato con foglio di copertura in alluminio.

Confezioni da 30, 50 e 100 capsule molli. È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

## **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento <e la manipolazione>**

Nessuna istruzione particolare.

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

ISDIN S.r.l.

Viale Abruzzi, 3

20131 Milano

Italia

**8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

041853072/M "20 mg capsule molli" 30 capsule in blister PVC/PE/PVDC

041853084/M "20 mg capsule molli" 50 capsule in blister PVC/PE/PVDC

041853096/M "20 mg capsule molli" 100 capsule in blister PVC/PE/PVDC

**9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL' AUTORIZZAZIONE**

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**