

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

AISOSKIN 10 mg capsule molli
AISOSKIN 20 mg capsule molli

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

AISOSKIN 10 mg capsule molli

Una capsula molle contiene 10 mg di isotretinoina

AISOSKIN 20 mg capsule molli

Una capsula molle contiene 20 mg di isotretinoina

Eccipienti con effetti noti: sorbitolo, disodio edetato, olio di semi di soia e olio di semi di soia parzialmente idrogenato, Ponceau 4R (E124).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

Capsule molli

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

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

Posologia

Adulti compresi gli adolescenti e gli anziani:

Il trattamento con isotretinoina deve essere iniziato alla dose di 0,5 mg/Kg al giorno. La risposta terapeutica ed alcuni degli eventi avversi a isotretinoina sono correlati alla dose e variano da un paziente all'altro. Perciò è necessario un aggiustamento individuale della dose 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 dimostrato 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. In genere la remissione completa dell'acne si ottiene con un ciclo di trattamento di 16-24 settimane.

Nella maggior parte dei pazienti la completa risoluzione dell'acne si ottiene con un solo ciclo di trattamento. In caso di recidiva certa è necessario somministrare un nuovo ciclo di trattamento con isotretinoina alla stessa dose giornaliera e con la stessa dose cumulativa. Dal momento che ulteriori miglioramenti dell'acne si possono osservare fino a 8 settimane dopo la fine del trattamento, non si deve iniziare un nuovo 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 ridotta (ad esempio 10 mg/die). La dose dovrebbe essere poi aumentata fino a 1 mg/kg/die o fino alla dose massima tollerata dal paziente (vedere paragrafo 4.4).

Popolazione pediatrica

Isotretinoina non è indicata per la terapia dell'acne prepuberale e l'uso non è raccomandato nei pazienti di età inferiore ai 12 anni.

Pazienti con intolleranza

Nei pazienti che presentano gravi reazioni di intolleranza alla dose consigliata, è possibile continuare il trattamento a dose ridotta 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 terapia deve essere normalmente proseguita alla massima dose tollerata.

Modo di somministrazione

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

4.3 Controindicazioni

Isotretinoina è controindicata nelle donne in gravidanza o in allattamento (vedere paragrafo 4.6).

Isotretinoina è controindicata nelle donne in età fertile a meno che non siano soddisfatte tutte le condizioni previste nel Programma di Prevenzione della Gravidanza (vedere paragrafo 4.4).

Isotretinoina è anche controindicata in pazienti con ipersensibilità all'isotretinoina o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

AISOSKIN contiene olio di semi di soia, olio di semi di soia parzialmente idrogenato. Pertanto, AISOSKIN è controindicato in pazienti allergici alla soia.

Isotretinoina, inoltre, è controindicata nei pazienti:

- con insufficienza epatica
- con valori eccessivamente elevati di lipidi plasmatici
- con ipervitaminosi A
- in trattamento concomitante con tetracicline (vedere paragrafo 4.5).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Effetti teratogeni

AISOSKIN è un potente teratogeno per l'uomo che provoca un'elevata frequenza di difetti alla nascita severi e pericolosi per la vita.

AISOSKIN è assolutamente controindicato in:

- donne in gravidanza
- donne fertili a meno che non vengano rispettate le condizioni riportate nel Programma per la Prevenzione della Gravidanza

Programma di Prevenzione della Gravidanza

Questo medicinale è TERATOGENO.

Isotretinoina è controindicata nelle donne in età fertile a meno che non vengano rispettate le condizioni riportate nel Programma per la Prevenzione della Gravidanza:

- Forme gravi di acne (quali acne nodulare o conglobata o acne con rischio di cicatrici permanenti) resistente a cicli adeguati di terapia standard con antibatterici sistemici e terapia topica. (vedere paragrafo 4.1 “Indicazioni terapeutiche”).
- In tutte le pazienti donne deve essere valutato il potenziale per una gravidanza
- Comprenda il rischio teratogeno.
- Comprenda la necessità di un rigoroso controllo a cadenza mensile.
- Comprenda ed accetti la necessità di una efficace prevenzione della gravidanza, senza interruzione, 1 mese prima dell’inizio del trattamento, per tutta la durata del trattamento e per 1 mese dopo la fine del trattamento. Deve essere usato almeno un metodo ad elevata efficacia contraccettiva (ad esempio, un metodo indipendente dall’utilizzatore) o due metodi complementari di prevenzione della gravidanza che dipendano dall’utilizzatore. Quando viene scelto il metodo contraccettivo devono essere valutate in ogni caso le circostanze individuali, coinvolgendo la paziente nella discussione, allo scopo di garantire il suo impegno e l’aderenza alle misure contraccettive scelte.
- Anche in caso di amenorrea deve seguire tutte le indicazioni per una efficace contraccezione.
- Sia informata e comprenda le potenziali conseguenze di una gravidanza e la necessità di un consulto medico tempestivo in caso di rischio di gravidanza o in caso di gravidanza.
- Comprenda la necessità e accetti di sottoporsi a un test di gravidanza prima di iniziare il trattamento, idealmente su base mensile durante il trattamento e 1 mese dopo la fine del trattamento.
- Dimostri di aver compreso i rischi e le necessarie precauzioni associati all’uso di isotretinoina.

Queste condizioni riguardano anche le donne al momento non sessualmente attive, a meno che il medico non ritenga che sussistano valide ragioni che indichino l’assenza di rischio di gravidanza.

Il medico prescrittore deve assicurarsi che:

- La paziente risponda ai requisiti per la prevenzione della gravidanza precedentemente elencati, compresa la conferma di un adeguato livello di comprensione.
- La paziente dimostri di aver compreso i requisiti sopra menzionati.
- La paziente capisca che deve utilizzare sistematicamente e utilizzare regolarmente un metodo di contraccezione altamente efficace (ad esempio un tipo indipendente dall’utilizzatore), o due metodi contraccettivi complementari di tipologia dipendente dall’utilizzatore, per almeno 1 mese prima dell’inizio del trattamento e che continui ad usare una efficace contraccezione durante tutto il periodo del trattamento e per almeno 1 mese dopo la fine del trattamento.
- Si siano ottenuti risultati negativi del test di gravidanza, prima, durante e 1 mese dopo la fine del trattamento.. Le date ed i risultati dei test devono essere documentati.

In caso di gravidanza in una donna trattata con isotretinoina, il trattamento deve essere interrotto e la paziente rinviata per consulto ad un medico specialista o esperto in teratogenicità.

Se la gravidanza avviene dopo la sospensione del trattamento rimane un rischio di malformazioni severe a carico del feto. Tale rischio permane fino a quando il medicinale non sia stato completamente eliminato, ovvero entro un mese dalla sospensione del trattamento.

Prevenzione della gravidanza

Le pazienti devono ricevere informazioni esaustive sulla prevenzione della gravidanza e deve essere fornita loro una consulenza sui metodi di contraccezione nel caso in cui non utilizzino alcun metodo efficace di prevenzione della gravidanza. Nel caso in cui il medico prescrittore non sia nella posizione di fornire suddette informazioni la paziente deve essere rinviata all’operatore sanitario idoneo.

Come requisito minimo, le pazienti potenzialmente a rischio di gravidanza devono usare almeno un metodo di contraccezione efficace (ad esempio, un tipo indipendente dall’utilizzatore) o due metodi contraccettivi complementari di tipologia dipendente dall’utilizzatore.. La contraccezione deve essere iniziata almeno 1 mese prima di iniziare il trattamento e proseguire per almeno 1 mese dopo la fine del trattamento con isotretinoina, anche in pazienti con amenorrea.

Quando viene scelto il metodo contraccettivo devono essere valutate in ogni caso le circostanze individuali, coinvolgendo la paziente nella discussione, allo scopo di garantire il suo impegno e l’aderenza alle misure contraccettive scelte.

Test di gravidanza

In accordo con le normative locali, si raccomanda di eseguire, con supervisione medica un test di gravidanza con sensibilità minima di 25mIU/ml, come di seguito:

Prima dell'inizio della terapia

Almeno un mese dopo che la paziente abbia iniziato a far uso di un metodo contraccettivo, e subito prima (preferibilmente pochi giorni prima) della prima prescrizione, la paziente deve sottoporsi, con supervisione medica, ad un test di gravidanza. Il test deve garantire che la paziente non sia in gravidanza quando inizia il trattamento con isotretinoina.

Visite di controllo

Le visite di controllo devono essere fissate a intervalli regolari, idealmente su base mensile. La necessità di ripetere mensilmente il test di gravidanza con supervisione medica, deve essere determinata in base alla normativa locale sulla base dell'attività sessuale della paziente e di alterazioni recenti del ciclo mestruale (mestruazioni anomale, cicli saltati o amenorrea) e metodi di contraccezione. Ove indicato, occorre eseguire test di gravidanza di controllo nel giorno della visita di prescrizione o nei tre giorni precedenti a tale visita.

Termine del trattamento

Un mese dopo il termine del trattamento, le donne devono sottoporsi ad un test di gravidanza finale.

Restrizioni della prescrizione e della dispensazione

La prescrizione di AISOSKIN alle donne in età fertile deve idealmente essere limitata a 30 giorni di terapia al fine di supportare le regolari visite di controllo, ivi incluso il test di gravidanza e il monitoraggio. Il test di gravidanza, la prescrizione e la dispensazione di AISOSKIN devono avvenire preferibilmente lo stesso giorno. Queste visite di controllo mensili hanno lo scopo di assicurare che il test di gravidanza e il monitoraggio vengano effettuati e che la paziente non sia in stato di gravidanza prima di ricevere il successivo ciclo di terapia.

Pazienti di sesso maschile

I dati disponibili suggeriscono che il livello di esposizione materna dal liquido seminale di alcuni pazienti che hanno ricevuto AISOSKIN, non sia tale da essere associato agli effetti teratogeni di AISOSKIN. Occorre ricordare ai pazienti di sesso maschile che non devono condividere i propri medicinali con nessuno, in particolare con persone di sesso femminile.

Precauzioni aggiuntive

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

I pazienti non devono donare il sangue durante la terapia e per 1 mese dopo la sospensione del trattamento con isotretinoina a causa del potenziale rischio per il feto di una donna in gravidanza che riceve tale sangue.

Materiale educativo

Al fine di assistere medici prescrittori, farmacisti e pazienti nell'evitare l'esposizione del feto ad isotretinoina, il Titolare dell'Autorizzazione all'immissione in Commercio deve fornire materiale educativo mirato a rafforzare le avvertenze sulla teratogenicità dell'isotretinoina, a fornire consigli sui metodi di contraccezione prima dell'inizio della terapia e a dare indicazioni sulla necessità di effettuare i test di gravidanza.

Il medico deve fornire a tutti i pazienti, sia di sesso maschile sia femminile, informazioni complete sul rischio teratogeno e sulle rigide misure di prevenzione della gravidanza, come specificato nel Programma di Prevenzione della Gravidanza.

Disturbi psichiatrici

Depressione, peggioramento della depressione, ansia, tendenze aggressive, cambi dell'umore, sintomi psicotici, e molto raramente, ideazione suicidaria, tentativi di suicidio e suicidio sono stati riportati in pazienti trattati con isotretinoina (vedere paragrafo 4.8). Particolare attenzione deve essere riservata a pazienti con una storia di depressione e tutti i pazienti devono essere monitorati per i sintomi della depressione e rinviati per un trattamento appropriato se necessario. Tuttavia, l'interruzione del trattamento con isotretinoina può non essere sufficiente per alleviare i sintomi e, di conseguenza, una ulteriore valutazione psichiatrica e psicologica può essere necessaria.

Al fine di identificare un deterioramento della salute mentale può essere utile avvisare la famiglia o gli amici.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

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

Evitare l'esposizione prolungata ai raggi solari o alle radiazioni UV. Se necessario, utilizzare un prodotto antisolare ad alto fattore di protezione (almeno 15).

Evitare la dermoabrasione aggressiva o la laserterapia 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 iperpigmentazione postinfiammatoria nelle aree trattate. Evitare di utilizzare la ceretta depilatoria nei pazienti trattati con isotretinoina per un periodo di almeno 6 mesi dopo la fine del trattamento per il rischio di lacerazioni cutanee.

Evitare la somministrazione concomitante di isotretinoina e di prodotti topici antiacne ad azione cheratolitica o esfoliante in quanto si può avere un aumento dell'irritazione locale (vedere paragrafo 4.5).

Raccomandare ai pazienti l'uso di una pomata grassa e un balsamo per le labbra dall'inizio del trattamento in quanto isotretinoina può provocare secchezza della cute e delle labbra.

Dati di post-marketing hanno riportato gravi reazioni cutanee quali eritema multiforme (EM), sindrome di Stevens-Johnson (SJS) e necrolisi epidermica tossica (TEN), associate all'uso di isotretinoina. Poiché questi eventi potrebbero essere difficili da distinguere da altre reazioni cutanee che possono manifestarsi (vedere paragrafo 4.8), i pazienti devono essere informati riguardo ai segni e ai sintomi e monitorati attentamente per reazioni cutanee gravi. Se si sospetta una reazione cutanea grave, il trattamento con isotretinoina deve essere interrotto.

Reazioni allergiche

Sono stati segnalati rari casi di reazioni anafilattiche, in alcuni casi dopo esposizione topica ai retinoidi. Casi di reazioni allergiche cutanee non sono frequentemente segnalate. Sono state segnalati casi gravi di vasculite allergica spesso con porpora (ecchimosi e chiazze rosse) agli arti e con interessamento non solo cutaneo. Le reazioni allergiche gravi comportano l'interruzione della terapia e un accurato controllo del paziente.

Patologie dell'occhio

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

E' stata segnalata anche la riduzione della visione notturna che in alcuni pazienti si è verificata improvvisamente (vedere paragrafo 4.7). I pazienti con problemi visivi devono essere indirizzati a una visita oculistica e si deve prendere in esame la possibilità di sospendere isotretinoina.

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

Sono stati segnalati casi di mialgia, artralgia e aumento dei valori sierici di creatinfosfochinasi 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 ad alte dosi 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 paragrafo 4.3 e paragrafo 4.5). I segni e i sintomi di ipertensione endocranica benigna sono cefalea, nausea e vomito, disturbi della vista e papilledema. Nei pazienti che sviluppano ipertensione endocranica benigna si deve far interrompere immediatamente il trattamento con isotretinoina.

Patologie epatobiliari

Gli enzimi epatici devono essere controllati prima dell'inizio della terapia e 1 mese dopo, e successivamente ogni 3 mesi a meno che per motivi clinici non sia indicato 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 ritornati ai livelli iniziali nel corso del trattamento. Tuttavia, in caso di persistenti elevati livelli delle transaminasi, 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 di isotretinoina. Pertanto, isotretinoina può essere somministrata a pazienti affetti da insufficienza renale. Si raccomanda, comunque, che in questi 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 dell'inizio della terapia e 1 mese dopo, e successivamente ogni 3 mesi a meno che per motivi clinici non sia indicato un monitoraggio più frequente. Solitamente i lipidi sierici ritornano entro i valori normali riducendo la dose o sospendendo il trattamento e possono risolversi anche con una modificazione della dieta.

Dal momento che è stata collegata a un aumento dei livelli dei trigliceridi, isotretinoina deve essere sospesa nel caso in cui non sia possibile mantenere la trigliceridemia a un livello accettabile o in presenza di sintomi della pancreatite (vedere paragrafo 4.8). Livelli superiori a 800 mg/dl o 9 mmol/l si associano a volte alla pancreatite acuta, che alle volte può essere fatale.

Patologie gastrointestinali

Isotretinoina è stata associata a patologie infiammatorie dell'intestino (tra cui ileite regionale) in pazienti con anamnesi patologica negativa per disturbi intestinali. I pazienti che dovessero lamentare una diarrea grave (emorragica) devono interrompere immediatamente il trattamento con isotretinoina.

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 (valori a digiuno) e/o della glicemia. Sono stati segnalati casi di glicemia elevata a digiuno e nuovi casi di diabete sono stati diagnosticati nel corso del trattamento con isotretinoina.

Informazioni importanti su alcuni eccipienti

AISOSKIN 10 mg contiene 3,717 mg di sorbitolo per capsula molle.

AISOSKIN 20 mg contiene 11,89 mg di sorbitolo per capsula molle.

L'effetto additivo della co-somministrazione di medicinali contenenti sorbitolo (o fruttosio) e l'assunzione giornaliera di sorbitolo (o fruttosio) con la dieta deve essere considerato.

Il contenuto di sorbitolo in medicinali per uso orale può modificare la biodisponibilità di altri medicinali per uso orale co-somministrati.

AISOSKIN contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose capsula molle, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

AISOSKIN contiene E124 (Ponceau 4R). Può causare reazioni allergiche.

AISOSKIN contiene olio di semi di soia e olio di semi di soia parzialmente idrogenato. Questo medicinale contiene soia. Se è allergico alle arachidi o alla soia, non usi questo medicinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

I pazienti non devono assumere vitamina A, in quanto esiste il rischio di sviluppare i sintomi di ipervitaminosi A.

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

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

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

La gravidanza è una controindicazione assoluta al trattamento con isotretinoina (vedere paragrafo 4.3). Se nonostante queste precauzioni si verificasse una gravidanza durante il trattamento con isotretinoina o nel mese successivo, c'è un alto rischio di gravissime e serie malformazioni fetali.

Le malformazioni fetali associate al trattamento con isotretinoina comprendono anomalie del sistema nervoso centrale (idrocefalo, malformazioni/anomalie cerebellari, microcefalia), dismorfismo 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, trasposizione dei grossi vasi, difetti del setto), anomalie del timo e anomalie delle paratiroidi. È presente anche un'umentata incidenza di aborti spontanei.

Se si dovesse verificare una gravidanza durante il trattamento con isotretinoina, il trattamento deve essere interrotto e la paziente deve rivolgersi a 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 è controindicato nelle donne che allattano.

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

In un certo numero di casi si è assistito ad una riduzione della visione notturna in corso di trattamento con isotretinoina, a volte persistente anche dopo la fine della terapia (vedere paragrafo 4.4 e paragrafo 4.8). Dal momento che in alcuni casi il deficit visivo si è presentato all'improvviso, è bene informare i pazienti di questa possibile evenienza e invitarli a fare attenzione nella guida di veicoli o nell'uso di macchinari nelle ore notturne.

Molto raramente sono stati riportati sonnolenza, capogiri e disturbi visivi. I pazienti devono essere avvertiti che qualora manifestino questi effetti, non devono guidare, usare macchinari o prendere parte a qualsiasi altra attività dove i sintomi possono mettere a rischio loro stessi o gli altri.

4.8 Effetti indesiderati

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

<i>Infezioni:</i> Molto raro ($\leq 1/10.000$)	Infezioni batteriche (mucocutanee) da Gram positivi
<i>Patologie del sistema emolinfopoietico:</i> Molto comune ($\geq 1/10$)	Anemia, aumento della velocità di eritrosedimentazione, trombocitopenia, trombocitosi
Comune ($\geq 1/100, < 1/10$)	Neutropenia
Molto raro ($\leq 1/10.000$)	Linfoadenopatia
<i>Disturbi del sistema immunitario:</i> Raro ($\geq 1/10.000, < 1/1000$)	Reazione allergica della cute, reazioni anafilattiche, ipersensibilità
<i>Disturbi del metabolismo e della nutrizione:</i> Molto raro ($\leq 1/10.000$)	Diabete mellito, iperuricemia
<i>Disturbi psichiatrici:</i> Raro ($\geq 1/10.000, < 1/1.000$)	Depressione, peggioramento della depressione, tendenze aggressive, ansia, cambi dell'umore
Molto raro ($\leq 1/10.000$)	Suicidio, tentativo di suicidio, ideazione suicidaria, disturbi psicotici comportamento anomalo
<i>Patologie del sistema nervoso:</i> Comune ($\geq 1/100, < 1/10$)	Cefalea
Molto raro ($\leq 1/10.000$)	Ipertensione endocranica benigna, convulsioni, sonnolenza, capogiri
<i>Patologie dell'occhio:</i> Molto comune ($\geq 1/10$)	Blefarite, congiuntivite, secchezza degli occhi, irritazione oculare
Molto raro ($\leq 1/10.000$)	Visione annebbiata, cecità notturna, 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 visivi
<i>Patologie dell'orecchio e del labirinto:</i>	
Molto raro ($\leq 1/10.000$)	Riduzione dell'udito
<i>Patologie vascolari:</i>	
Molto raro ($\leq 1/10.000$)	Vasculite (per esempio granulomatosi di Wegener, vasculite allergica)
<i>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche:</i>	
Comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Epistassi, secchezza nasale, nasofaringite
Molto raro ($\leq 1/10.000$)	Broncospasmo (particolarmente in pazienti asmatici), raucedine
<i>Patologie gastrointestinali:</i>	
Molto raro ($\leq 1/10.000$)	Colite, ileite, secchezza della gola, emorragia gastrointestinale, diarrea emorragica, malattia infiammatoria intestinale, nausea, pancreatite (vedere paragrafo 4.4)
<i>Patologie epatobiliari:</i>	
Molto comune ($\geq 1/10$)	Aumento delle transaminasi (vedere paragrafo 4.4)
Molto raro ($\leq 1/10.000$)	Epatite
<i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:</i>	
Molto comune ($\geq 1/10$)	Cheilite, dermatite, secchezza della cute, esfoliazione localizzata, prurito, eruzione eritematosa, fragilità cutanea (rischio di trauma da frizione)
Raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)	Alopecia
Molto raro ($\leq 1/10.000$)	Acne fulminante, aggravamento dell'acne (esacerbazione dell'acne), eritema (facciale), esantema, disturbi a carico dei capelli, irsutismo, distrofia delle unghie, paronichia, reazioni di fotosensibilità, granuloma piogeno, iperpigmentazione cutanea, aumento della sudorazione
Frequenza non nota *	Eritema multiforme, sindrome di Stevens-Johnson, necrolisi epidermica tossica
<i>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo:</i>	
Molto comune ($\geq 1/10$)	Artralgia, mialgia, mal di schiena (particolarmente nei bambini e nei pazienti adolescenti)
Molto raro ($\leq 1/10.000$)	Artrite, calcinosi (calcificazione dei legamenti e dei tendini), saldatura prematura epifisaria, esostosi (iperostosi), ridotta densità ossea, tendinite, rabdomiolisi
<i>Patologie renali e urinarie:</i>	
Molto raro ($\leq 1/10.000$)	Glomerulonefrite
<i>Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella</i>	Disfunzione sessuale, tra cui disfunzione erettile e calo della libido,
Non nota	
<i>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione:</i>	
Molto raro ($\leq 1/10.000$)	Tessuto di granulazione (aumentata formazione di), malessere
<i>Esami diagnostici:</i>	
Molto comune ($\geq 1/10$)	Aumento della trigliceridemia, riduzione delle lipoproteine ad alta densità
Comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Aumento della colesterolemia, aumento della glicemia, ematuria, proteinuria
Molto raro ($\leq 1/10.000$)	Aumento dei livelli ematici di creatinfosfochinasi

*la frequenza non può essere stimata sulla base dei dati disponibili

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

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto rischio/beneficio del medicinale. Agli operatori sanitari è

richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa.

4.9 Sovradosaggio

Isotretinoina è un derivato della vitamina A. Sebbene la tossicità acuta di isotretinoina sia bassa, in caso di sovradosaggio accidentale possono comparire sintomi 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 non richiedano 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, principio attivo dell' AISOSKIN, è lo stereoisomero di sintesi dell'acido all-trans retinoico (tretinoina). L'esatto meccanismo di azione di isotretinoina non è stato ancora chiarito nei dettagli, è stato provato tuttavia che il miglioramento osservato nel quadro clinico dell'acne grave è associato all'inibizione dell'attività delle ghiandole sebacee e ad una riduzione, dimostrata istologicamente, delle dimensioni delle ghiandole stesse. È stata anche dimostrata un'attività antinfiammatoria a livello cutaneo dell'isotretinoina.

Efficacia e sicurezza clinica

L'eccessiva corneificazione del rivestimento epiteliale dell'unità pilosebacea comporta un accumulo di cellule cornee all'interno del dotto e il blocco di quest'ultimo a causa della cheratina e dell'eccesso di sebo. Ne consegue la formazione del comedone e quindi la comparsa di lesioni di tipo infiammatorio. Isotretinoina inibisce la proliferazione delle cellule produttrici di sebo e la sua efficacia nel trattamento dell'acne sembra correlata alla capacità di restaurare il normale processo di differenziazione cellulare.

Inoltre dal momento che il sebo è un importante substrato per la crescita di *Propionibacterium acnes* riducendo la produzione di sebo si combatte la colonizzazione batterica del dotto sebaceo.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

L'assorbimento dell'isotretinoina da parte del tratto gastrointestinale è variabile e dose lineare oltre l'intervallo terapeutico. La biodisponibilità assoluta non è stata determinata, dal momento che il principio attivo non è disponibile sotto forma di preparazione iniettabile endovenosa per uso umano; tuttavia estrapolando i dati degli studi effettuati sui cani si può ipotizzare una biodisponibilità sistemica molto bassa e variabile.

Quando il farmaco viene assunto con il cibo la biodisponibilità raddoppia rispetto all'assunzione a digiuno.

Distribuzione

L'isotretinoina si lega in larga misura alle proteine plasmatiche, principalmente all'albumina, al 99,9%.

Il volume di distribuzione dell'isotretinoina nell'uomo non è stato determinato dal momento che il principio attivo non è disponibile sotto forma di preparazione iniettabile endovenosa per uso umano.

Esistono pochi dati circa la distribuzione dell'isotretinoina nell'uomo; le concentrazioni di isotretinoina nell'epidermide sono solo la metà di quelle sieriche. Le concentrazioni plasmatiche di isotretinoina sono circa di 1,7 volte quelle del sangue intero per la scarsa penetrazione di isotretinoina nei globuli rossi.

Biotrasformazione

Dopo somministrazione orale di isotretinoina sono stati identificati nel plasma 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 dimostrato che la 4-ossi-isotretinoina contribuisce significativamente all'attività dell'isotretinoina (riduzione significativa del tasso di secrezione sebacea, senza effetti sulle concentrazioni plasmatiche di isotretinoina e tretinoina). Altri metaboliti minori comprendono i derivati glucuronati.

Il più importante è il 4-ossi-isotretinoina, presente con concentrazioni plasmatiche allo steady state 2,5 volte superiori a quelle del composto originario.

Dal momento che è possibile un metabolismo reversibile (interconversione) tra isotretinoina e tretinoina (acido all-trans retinoico), il metabolismo della tretinoina è legato a quello dell'isotretinoina. Si stima che il 20-30% di una dose di isotretinoina somministrata venga metabolizzato per isomerizzazione.

La circolazione enteroepatica può giocare un ruolo significativo nella farmacocinetica dell'isotretinoina nell'uomo.

Studi sul metabolismo condotti in vitro hanno dimostrato il coinvolgimento di diversi enzimi CYP (sistema del citocromo P450) nella trasformazione metabolica dell'isotretinoina in 4-ossi-isotretinoina e tretinoina. Non sembra che un singolo isoenzima svolga un ruolo predominante.

Isotretinoina e i suoi metaboliti non influenzano significativamente l'attività CYP.

Eliminazione

Dopo somministrazione orale di isotretinoina radiomarcata, nelle feci e nelle urine si ritrovano percentuali della dose approssimativamente equivalenti. In seguito all'assunzione di isotretinoina per os, da parte di pazienti affetti da acne, l'emivita di eliminazione terminale del farmaco immodificato è in media di 19 ore. L'emivita di eliminazione terminale della 4-ossi-isotretinoina è più lunga (29 ore in media).

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

Farmacocinetica in particolari gruppi di pazienti

Dal momento che l'isotretinoina è controindicata nei pazienti con insufficienza epatica, le informazioni sulla cinetica dell'isotretinoina in questo gruppo di pazienti sono limitate. L'insufficienza renale non riduce significativamente la clearance plasmatica di isotretinoina o 4-ossi-isotretinoina.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Tossicità acuta

La tossicità acuta orale di 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, 32 mg/kg/die) ha prodotto evidenze di parziale perdita del pelo e innalzamento dei livelli ematici di trigliceridi nel gruppo trattato con la dose più elevata. Lo spettro di effetti indesiderati di isotretinoina nei roditori ricorda perciò da vicino quello provocato dalla 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 l'isotretinoina.

Tutti gli effetti secondari dell'ipervitaminosi A osservati sono risultati reversibili spontaneamente alla sospensione del trattamento con isotretinoina. Anche gli animali da esperimento in scarse condizioni generali hanno recuperato nel corso di 1-2 settimane.

Teratogenicità

Come altri derivati della vitamina A, isotretinoina è stata dimostrata essere teratogena ed embriotossica negli animali da esperimento.

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

Fertilità

L'isotretinoina, a dosi terapeutiche, non influenza il numero, la motilità e la morfologia degli spermatozoi e non mette a rischio la formazione e lo sviluppo dell'embrione per quanto compete il maschio che assuma isotretinoina.

Mutagenicità

L'isotretinoina non si è dimostrata essere mutagena nelle prove in vitro o in vivo su animali.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Olio di semi di soia, DL-alfa-tocoferolo, disodio edetato, butilidrossianisolo, Lipodan HP-100 (trigliceridi idrogenati Grindsted PS 101), cera gialla, olio di semi di soia parzialmente idrogenato.

Costituenti l'involucro gelatinoso: gelatina, glicerolo, sorbitolo 70% (non cristallizzabile), acqua depurata, Ponceau 4R (E 124), titanio diossido (E 171).

L'involucro gelatinoso contiene inoltre un ulteriore colorante diverso a seconda della dose:

- AISOSKIN 10 mg - ossido di ferro nero (E 172)

- AISOSKIN 20 mg - indigotina (E 132).

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

A confezionamento integro correttamente conservato: 3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperatura non superiore a 25° C.

Conservare nella confezione originale e tenere il blister nell'imballaggio esterno per tenerlo al riparo dell'umidità e della luce.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Le capsule sono confezionate in blisters termosaldati di PVC/PVDC ed alluminio. I blisters sono inseriti, unitamente al foglietto illustrativo, dentro un astuccio di cartone.

AISOSKIN 10 mg 30 capsule

AISOSKIN 20 mg 30 capsule

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

FIDIA Farmaceutici S.p.A.

Via Ponte della Fabbrica, 3/A

35031 Abano Terme (PD)

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AISOSKIN 10 mg capsule molli, 30 capsule A.I.C. 035258019

AISOSKIN 20 mg capsule molli, 30 capsule A.I.C. 035258021

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 07/10/2003

Data del rinnovo più recente: 07/10/2008

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO