

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Isotretinoina Difa Cooper 10 mg capsule molli

Isotretinoina Difa Cooper 20 mg capsule molli

- ▼ 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.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Isotretinoina Difa Cooper 10 mg capsule molli

Ciascuna capsula molle contiene 10 mg di isotretinoina

Eccipienti con effetti noti

Ciascuna capsula molle contiene

- Olio di semi di soia raffinato 132,8 mg, olio di semi di soia parzialmente idrogenato 7,7 mg
- Ponceau 4R (E 124) 0,0026 mg
- Sorbitolo 70% 5,31 mg

Isotretinoina Difa Cooper 20 mg capsule molli

Ciascuna capsula molle contiene 20 mg di isotretinoina

Eccipienti con effetti noti

Ciascuna capsula molle contiene

- Olio di semi di soia raffinato 265,6 mg, olio di semi di soia parzialmente idrogenato 15,4 mg
- Ponceau 4R (E 124) 0,336 mg
- Sorbitolo 70% 16,99 mg

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

Capsule molli

Isotretinoina Difa Cooper 10 mg capsule molli: capsule oblunghe molli, di colore viola pallido (lunghezza 10 mm), contenenti un liquido viscoso di colore giallo/arancione opaco.

Isotretinoina Difa Cooper 20 mg capsule molli: capsule oblunghe molli, di colore marrone rossastro (lunghezza 12 mm), contenenti un liquido viscoso di colore giallo/arancione opaco.

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

Posologia

Isotretinoina deve essere prescritta 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.

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 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 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 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 trattamento 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.

Danno renale

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 "Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego").

Popolazione pediatrica

Isotretinoina non è indicata per il trattamento dell'acne prepuberale e non è raccomandata nei pazienti di età inferiore ai 12 anni.

Pazienti con intolleranza

Nei pazienti che presentano grave intolleranza alla dose consigliata, 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.

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 che sono gravide o che allattano (vedere paragrafo 4.6 "Fertilità, gravidanza ed allattamento")

Isotretinoina è controindicata 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 "Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego")

Inoltre isotretinoina è controindicata nei pazienti

- Con insufficienza epatica

- Con valori eccessivamente elevati di lipidi plasmatici
- Con ipervitaminosi A
- Con ipersensibilità al principio attivo, soia, arachidi, Ponceau 4R (E 124) o a uno qualsiasi degli eccipienti elencati nel paragrafo 6.1
- In trattamento concomitante con tetracicline (vedere paragrafo 4.5 “Interazioni con altri medicinali ed altre forme d’interazione”)

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d’impiego

Effetti teratogeni

Isotretinoina Difa Cooper è un potente teratogeno per l’uomo che provoca un’elevata frequenza di difetti alla nascita severi e pericolosi per la vita.

Isotretinoina Difa Cooper 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:

- Deve essere affetta da acne grave (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 (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 e 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 un’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.
- Comprenda la necessità e accetti di sottoporsi ad 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 dei test di gravidanza prima, durante e 1 mese dopo la fine del trattamento. Le date ed i risultati dei test di gravidanza 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 25 mUI/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 ad 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 Isotretinoina Difa Cooper 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 Isotretinoina Difa Cooper 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 Isotretinoina Difa Cooper, non sia tale da essere associato agli effetti teratogeni di Isotretinoina Difa Cooper. 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 all'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 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.

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 "Effetti indesiderati"), 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.

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 (vedere paragrafo 4.5 "Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione")

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.

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.

E' stata segnalata anche la riduzione della visione notturna e in alcuni soggetti l'insorgenza è stata improvvisa (vedere paragrafo 4.7 " Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari"). 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 "Effetti indesiderati").

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 "Controindicazioni" e 4.5 "Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione"). 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 persistente, clinicamente rilevante aumento dei 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 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 "Posologia e modo di somministrazione").

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 "Effetti indesiderati"). 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. E' stata segnalata glicemia elevata a digiuno e sono stati diagnosticati nuovi casi di diabete nel corso del trattamento con isotretinoina.

Informazioni importanti su alcuni eccipienti

Isotretinoina Difa Cooper 10 mg/20 mg capsule molli contiene sorbitolo. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al fruttosio non devono assumere questo medicinale.

Questo medicinale contiene Ponceau 4R (E 124), che può causare reazioni allergiche.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

I pazienti non devono assumere vitamina A come farmaco 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 paragrafo 4.3 "Controindicazioni" e 4.4 "Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego").

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 "Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego").

4.6 Fertilità, gravidanza ed allattamento

Gravidanza

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

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. E' 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 il trattamento con isotretinoina si è verificato un numero di casi di riduzione della visione notturna, in rare occasioni protrattasi dopo il trattamento (vedere paragrafi 4.4 "Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego" e 4.8 "Effetti indesiderati"). 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. Sono stati riportati molto raramente sonnolenza, capogiro e disturbi visivi .

I pazienti devono essere avvertiti che se hanno avuto questi disturbi, non devono guidare, utilizzare macchinari o prendere parte ad altre attività dove questi sintomi possano 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 modifica della dose o la sospensione del trattamento, alcuni comunque, possono persistere dopo l'interruzione della terapia. I seguenti sintomi sono gli effetti indesiderati di isotretinoina segnalati più comunemente: secchezza della cute, secchezza delle mucose per esempio delle labbra (cheilite), della mucosa nasale (epistassi) e degli occhi (congiuntivite).

Infezioni

Molto raro (< 1/10.000)

Infezioni batteriche (mucocutanee) da gram positivi

Patologie del sistema emolinfopoietico

Molto comune (≥ 1/10)

Anemia, aumento della velocità di eritrosedimentazione, trombocitopenia, trombocitosi

Comune (≥ 1/100, < 1/10)

Neutropenia

Molto raro (< 1/10.000)

Linfoadenopatia

Disturbi del sistema immunitario

Raro (≥ 1/10.000, < 1/1.000)

Reazione allergica della cute, reazioni anafilattiche, ipersensibilità

Disturbi del metabolismo e della nutrizione

Molto raro (< 1/10.000)

Diabete mellito, Iperuricemia

Disturbi psichiatrici

Raro (può interessare fino a 1 persona su 1.000):

Depressione, peggioramento della depressione, tendenze aggressive, ansia, cambi dell'umore.

Molto raro (può interessare fino a 1 persona su 10.000)

Suicidio, tentativo di suicidio, ideazione suicidaria, disturbi psicotici, comportamento anomalo

Patologie del sistema nervoso

Comune (≥ 1/100, < 1/10)

Cefalea

Molto raro (< 1/10.000)

Iperensione endocranica benigna, convulsioni, sonnolenza, capogiro

Patologie dell'occhio

Molto comune (≥ 1/10)

Blefarite, congiuntivite, secchezza degli occhi, irritazione oculare

Molto raro (< 1/10.000)

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 visivi

Patologie dell'orecchio e del labirinto*Molto raro (< 1/10.000)*

Compromissione dell'udito

Patologie vascolari*Molto raro (< 1/10.000)*

Vasculite (per esempio granulomatosi di Wegener, vasculite allergica)

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche*Comune (≥ 1/100, < 1/10)*

Epistassi, secchezza nasale, nasofaringite

Molto raro (< 1/10.000)

Broncospasmo (particolarmente in pazienti asmatici), raucedine

Patologie gastrointestinali*Molto raro (< 1/10.000)*

Colite, ileite, secchezza della gola, emorragia gastrointestinale, diarrea emorragica e malattia infiammatoria intestinale, nausea, pancreatite (vedere paragrafo 4.4 "Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego")

Patologie epatobiliari*Molto comune (≥ 1/10)*

Aumento delle transaminasi (vedere paragrafo 4.4 "Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego")

Molto raro (< 1/10.000)

Epatite

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo*Molto comune (≥ 1/10)*

Cheilite, dermatite, secchezza della cute, esfoliazione localizzata, prurito, rash eritematoso, fragilità cutanea (rischio di traumi da frizione)

Raro (≥ 1/10.000, < 1/1.000)

Alopecia

*Molto raro (< 1/10.000)*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
Frequenza non nota (non stimabile dai dati disponibili): eritema multiforme, sindrome di Steven-Johnson, necrolisi epidermica tossicaPatologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo*Molto comune (≥ 1/10)*

Artralgia, mialgia, mal di schiena (particolarmente nei bambini e nei pazienti adolescenti)

Molto raro (< 1/10.000)

Artrite, calcinosi (calcificazione dei legamenti e dei tendini), saldatura prematura epifisaria, esostosi (iperostosi), ridotta densità ossea, tendinite, rabdomiolisi

Patologie renali e urinarie*Molto raro (< 1/10.000)*

Glomerulonefrite

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella*Non nota* Disfunzione sessuale, tra cui disfunzione erettile e calo della libido, ginecomastia

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Molto raro (< 1/10.000)

Tessuto di granulazione (aumento della formazione), malessere

Esami diagnostici

Molto comune (≥ 1/10)

Aumento della trigliceridemia, riduzione delle lipoproteine ad alta densità

Comune (≥ 1/100, < 1/10)

Aumento della colesterolemia, aumento della glicemia, ematuria, proteinuria

Molto raro (< 1/10.000)

Aumento dei livelli ematici di creatinfosfochinasi.

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.

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 beneficio/rischio 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. 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. E' prevedibile che i sintomi siano reversibili e passino senza la necessità di un trattamento.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: preparato anti-acne per uso sistemico

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'extrapolazione 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.

Biotrasformazione

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. E' 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 immutato 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 insufficienza 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 pazienti in età fertile (vedere paragrafi 4.3 "Controindicazioni", 4.4 "Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego" e 4.6 "Fertilità, gravidanza ed allattamento").

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 nelle prove *in vitro* o nelle prove *in vivo* su animali rispettivamente.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Contenuto delle capsule:

Olio di semi di soia raffinato, DL-alfa-tocoferolo, disodio edetato, butilidrossianisolo, olio vegetale idrogenato, olio di semi di soia parzialmente idrogenato, cera gialla.

Involucro delle capsule:

Capsule da 10 mg: gelatina, glicerolo al 98-101%, sorbitolo al 70%, acqua depurata, Ponceau 4R (E 124), ossido di ferro nero (E 172) e biossido di titanio (E 171).

Capsule da 20 mg: gelatina, glicerolo al 98-101%, sorbitolo al 70%, acqua depurata, Ponceau 4R (E 124), indaco carminio (E 132) e biossido di titanio (E 171).

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 30°C.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità e dalla luce.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister in PVC/PVDC/foglio di alluminio.

Confezioni da 20, 30, 50, 60 o 100 capsule molli.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

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 loro farmacista.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Difa Cooper S.p.A., Via Milano 160, 21042 Caronno Pertusella (Varese)

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE DELL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

20 capsule molli da 10 mg AIC n° 036083018

30 capsule molli da 10 mg AIC n° 036083020

50 capsule molli da 10 mg AIC n° 036083032

60 capsule molli da 10 mg AIC n° 036083044

100 capsule molli da 10 mg AIC n° 036083057

20 capsule molli da 20 mg AIC n° 036083069

30 capsule molli da 20 mg AIC n° 036083071

50 capsule molli da 20 mg AIC n° 036083083

60 capsule molli da 20 mg AIC n° 036083095

100 capsule molli da 20 mg AIC n° 036083107

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Decreto AIC/UAC n. 978 del 13/05/2004 – GU n. 168 del 20/07/2004

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO