

▼ 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

Isdiben 5 mg capsule molli

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni capsula molle contiene 5 mg di isotretinoina.

### Eccipienti con effetti noti

Olio di soia: 52,1 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 "5".

## 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

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

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).

#### Popolazione pediatrica

Isdiben non è indicato per il trattamento dell'acne prepuberale e non è raccomandato 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.

#### Modo di somministrazione

Uso orale.

### **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 al principio attivo o a uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1
- 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**

#### **Effetti teratogeni**

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

#### **Isdiben 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 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 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 un’efficace contraccezione.
- Deve essere in grado di attenersi alle misure contraccettive efficaci.
- 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 legati 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 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 mIU/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 di 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 di prescrizione e dispensazione**

La prescrizione di Isdiben 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 Isdiben 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 Isdiben, non sia tale da essere associato agli effetti teratogeni di Isdiben. 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 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 (vedere paragrafo 4.5).

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.

### 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.

### 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. Sono stati segnalati casi di occhi secchi che non si sono risolti dopo l'interruzione 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

Nei pazienti esposti a isotretinoina è stata segnalata sacroileite. Per distinguere la sacroileite da altre cause di dolore dorsale, nei pazienti con segni clinici di sacroileite potrebbero essere necessarie ulteriori valutazioni, compreso l'utilizzo della diagnostica per immagini, come la risonanza magnetica (RM). Nei casi segnalati dopo l'immissione in commercio, la sacroileite è migliorata a seguito dell'interruzione della terapia con Isdiben e di un trattamento adeguato.

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). In alcuni casi, questo può evolversi in rabdomiolisi, potenzialmente pericolosa per la vita.

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.

#### Iperensione 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.

#### 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 Fertilità, gravidanza e allattamento**

##### Gravidanza

**La gravidanza è una controindicazione assoluta al trattamento con isotretinoina (vedere paragrafo 4.3). Le donne in età fertile devono utilizzare un metodo contraccettivo efficace durante il trattamento e fino ad un mese dopo l'interruzione del trattamento. 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'isotretinoina è controindicata durante l'allattamento (vedere paragrafo 4.3).

##### 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.

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

Isdiben può potenzialmente alterare la capacità di guidare veicoli e di usare 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

##### Riassunto del profilo di sicurezza

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 delle mucose per esempio delle labbra (cheilite), della mucosa nasale (epistassi), degli occhi (congiuntivite) e secchezza della cute.

##### Tabella delle reazioni avverse

L'incidenza delle reazioni avverse calcolata dall'insieme dei dati degli studi clinici relativi a 824 pazienti e dai dati raccolti dopo la commercializzazione del farmaco è riportata nella tabella sotto. Le reazioni avverse sono elencate sotto con la classificazione per sistemi e organi (SOC) secondo MedDRA e in base alla convenzione MedDRA sulla frequenza.

Le categorie di frequenza sono definite come: molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), molto raro ( $< 1/10.000$ ) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

All'interno di ciascun gruppo di frequenza e di classificazione per sistemi e organi, le reazioni avverse sono riportate in ordine decrescente di gravità.

Tabella 1 – Tabella delle reazioni avverse in pazienti trattati con isotretinoina

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune	Comune	Raro	Molto raro	Non nota
<u>Infezioni e infestazioni</u>				Infezioni batteriche (mucocutanee) da gram positivi	
<u>Patologie del sistema emolinfopoietico</u>	Anemia, aumento della velocità di eritrosedimentazione, trombocitopenia, trombocitosi	Neutropenia		Linfoadenopatia	
<u>Disturbi del sistema immunitario</u>			Reazione allergica della cute, reazioni anafilattiche, ipersensibilità		
<u>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</u>				Diabete mellito, Iperuricemia	
<u>Disturbi psichiatrici</u>			Depressione, peggioramento della depressione, tendenze aggressive, ansia, cambi dell'umore.	Comportamento anomalo, disturbi psicotici, ideazione suicidaria, tentativo di suicidio, suicidio	



<u>Patologie del sistema nervoso</u>		Cefalea		Iperensione endocranica benigna, convulsioni, sonnolenza, capogiro	
<u>Patologie dell'occhio</u>	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>				Compromissione dell'udito	
<u>Patologie vascolari</u>				Vasculite (per esempio granulomatosi di Wegener, vasculite allergica)	
<u>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</u>		Epistassi, secchezza nasale, nasofaringite		Broncospasmo (particolarmente in pazienti asmatici), raucedine	
<u>Patologie gastrointestinali</u>				Colite, ileite, secchezza della gola, emorragia gastrointestinale, diarrea emorragica e malattia infiammatoria intestinale, nausea, pancreatite (vedere paragrafo 4.4)	
<u>Patologie epatobiliari</u>	Aumento delle transaminasi (vedere paragrafo 4.4)			Epatite	

<u>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</u>	Cheilite, dermatite, secchezza della cute, esfoliazione localizzata, prurito, rash eritematoso, fragilità cutanea (e 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>	Artralgia, mialgia, mal di schiena (particolarmente nei bambini e nei pazienti adolescenti)			Artrite, calcinosi (calcificazione dei legamenti e dei tendini), saldatura prematura epifisaria, esostosi (iperostosi), ridotta densità ossea, tendinite, rabdomiolisi	Sacroileite
<u>Patologie renali e urinarie</u>				Glomerulonefrite	Uretrite
<u>Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella</u>					Disfunzione sessuale, tra cui disfunzione erettile e calo della libido, Ginecomastia, Secchezza vulvovaginale
<u>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</u>				Tessuto di granulazione (aumento della formazione), malessere	
<u>Esami diagnostici</u>	Aumento della trigliceridemia, riduzione delle lipoproteine ad alta densità	Aumento della colesterolemia, aumento della glicemia, ematuria, proteinuria		Aumento dei livelli ematici di creatinfosfochinasi.	

#### 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.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse](http://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse).

#### **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 e sicurezza clinica

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.

#### 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. 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.

#### Insufficienza epatica

Dal momento che l'isotretinoina è controindicata in pazienti con compromissione epatica, le informazioni sulla sua cinetica in questa popolazione di pazienti sono limitate.

#### Insufficienza renale

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).

## 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 (E 171)  
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

alcol SDA 35  
propilene glicole  
ossido di ferro nero  
acetato polivinilico ftalato  
acqua depurata  
alcol isopropilico  
macrogol/PEG 400  
ammonio idrossido

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

30 mesi.

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

Non conservare a temperatura superiore a 25°C. Conservare nella confezione originale. Tenere la confezione ben chiusa per proteggere il medicinale 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**

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.  
Via Tito Speri, 8  
20154 Milano  
Italia

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

041853019 "5 mg capsule molli" 30 capsule in blister PVC/PE/PVDC  
041853021 "5 mg capsule molli" 50 capsule in blister PVC/PE/PVDC  
041853033 "5 mg capsule molli" 100 capsule in blister PVC/PE/PVDC

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

3 settembre 2012

#### **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

▼ 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

Isdiben 10 mg capsule molli

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni capsula molle contiene 10 mg di isotretinoina.

### Eccipienti con effetti noti

Olio di soia: 104,2 mg/capsula

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Capsule molli.

Ogni capsula ovale ha un involucro opaco rosso/marrone con un contenuto giallo/arancione brillante ed è stampata su un lato con il logo "I 10".

## 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

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

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).

#### Popolazione pediatrica

Isdiben non è indicato per il trattamento dell'acne prepuberale e non è raccomandato 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.

#### Modo di somministrazione

Uso orale.

### **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 al principio attivo o a uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1
- 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**

#### **Effetti teratogeni**

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

#### **Isdiben 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 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 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 un’efficace contraccezione.
- Deve essere in grado di attenersi alle misure contraccettive efficaci.
- 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 legati 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 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 mIU/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 di 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 di prescrizione e dispensazione**

La prescrizione di Isdiben 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 Isdiben 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 Isdiben, non sia tale da essere associato agli effetti teratogeni di Isdiben. 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 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 (vedere paragrafo 4.5).

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.

### 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.

### 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. Sono stati segnalati casi di occhi secchi che non si sono risolti dopo l'interruzione 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

Nei pazienti esposti a isotretinoina è stata segnalata sacroileite. Per distinguere la sacroileite da altre cause di dolore dorsale, nei pazienti con segni clinici di sacroileite potrebbero essere necessarie ulteriori valutazioni, compreso l'utilizzo della diagnostica per immagini, come la risonanza magnetica (RM). Nei casi segnalati dopo l'immissione in commercio, la sacroileite è migliorata a seguito dell'interruzione della terapia con Isdiben e di un trattamento adeguato.

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). In alcuni casi, questo può evolversi in rhabdomiolisi, potenzialmente pericolosa per la vita.

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.

#### Iperensione 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.

### 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 Fertilità, gravidanza e allattamento**

### Gravidanza

**La gravidanza è una controindicazione assoluta al trattamento con isotretinoina (vedere paragrafo 4.3). Le donne in età fertile devono utilizzare un metodo contraccettivo efficace durante il trattamento e fino ad un mese dopo l'interruzione del trattamento. 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'isotretinoina è controindicata durante l'allattamento (vedere paragrafo 4.3).

### 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.

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

Isidiben può potenzialmente alterare la capacità di guidare veicoli e di usare 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

##### Riassunto del profilo di sicurezza

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 delle mucose per esempio delle labbra (cheilite), della mucosa nasale (epistassi), degli occhi (congiuntivite) e secchezza della cute.

##### Tabella delle reazioni avverse

L'incidenza delle reazioni avverse calcolata dall'insieme dei dati degli studi clinici relativi a 824 pazienti e dai dati raccolti dopo la commercializzazione del farmaco è riportata nella tabella sotto. Le reazioni avverse sono elencate sotto con la classificazione per sistemi e organi (SOC) secondo MedDRA e in base alla convenzione MedDRA sulla frequenza.

Le categorie di frequenza sono definite come: molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), molto raro ( $< 1/10.000$ ) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

All'interno di ciascun gruppo di frequenza e di classificazione per sistemi e organi, le reazioni avverse sono riportate in ordine decrescente di gravità.

Tabella 1 – Tabella delle reazioni avverse in pazienti trattati con isotretinoina

<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Molto comune</b>	<b>Comune</b>	<b>Raro</b>	<b>Molto raro</b>	<b>Non nota</b>
<u>Infezioni e infestazioni</u>				Infezioni batteriche (mucocutanee) da gram positivi	
<u>Patologie del sistema emolinfopoietico</u>	Anemia, aumento della velocità di eritrosedimentazione, trombocitopenia, trombocitosi	Neutropenia		Linfoadenopatia	
<u>Disturbi del sistema immunitario</u>			Reazione allergica della cute, reazioni anafilattiche, ipersensibilità		
<u>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</u>				Diabete mellito, Iperuricemia	

<u>Disturbi psichiatrici</u>			Depressione peggioramento della depressione, tendenze aggressive, ansia, cambi dell'umore.	Comportamento anomalo, disturbi psicotici, ideazione suicidaria, tentativo di suicidio, suicidio	
<u>Patologie del sistema nervoso</u>		Cefalea		Ipertensione endocranica benigna, convulsioni, sonnolenza, capogiro	
<u>Patologie dell'occhio</u>	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>				Compromissione dell'udito	
<u>Patologie vascolari</u>				Vasculite (per esempio granulomatosi di Wegener, vasculite allergica)	
<u>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</u>		Epistassi, secchezza nasale, nasofaringite		Broncospasmo (particolarmente in pazienti asmatici), raucedine	
<u>Patologie gastrointestinali</u>				Colite, ileite, secchezza della gola, emorragia gastrointestinale, diarrea emorragica e malattia infiammatoria intestinale, nausea, pancreatite (vedere paragrafo 4.4)	
<u>Patologie epatobiliari</u>	Aumento delle transaminasi (vedere paragrafo 4.4)			Epatite	

<u>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</u>	Cheilite, dermatite, secchezza della cute, esfoliazione localizzata, prurito, rash eritematoso, fragilità cutanea (e 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>	Artralgia, mialgia, mal di schiena (particolarmente nei bambini e nei pazienti adolescenti)			Artrite, calcinosi (calcificazione dei legamenti e dei tendini), saldatura prematura epifisaria, esostosi (iperostosi), ridotta densità ossea, tendinite, rabdomiolisi	Sacroileite
<u>Patologie renali e urinarie</u>				Glomerulonefrite	Uretrite
<u>Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella</u>					Disfunzione sessuale, tra cui disfunzione erettile e calo della libido, Ginecomastia, Secchezza vulvovaginale
<u>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</u>				Tessuto di granulazione (aumento della formazione), malessere	
<u>Esami diagnostici</u>	Aumento della trigliceridemia, riduzione delle lipoproteine ad alta densità	Aumento della colesterolemia, aumento della glicemia, ematuria, proteinuria		Aumento dei livelli ematici di creatinfosfochinasi	

#### 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.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse](http://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse).

#### **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 e sicurezza clinica

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.

#### 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. 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.

#### Insufficienza epatica

Dal momento che l'isotretinoina è controindicata in pazienti con compromissione epatica, le informazioni sulla sua cinetica in questa popolazione di pazienti sono limitate.

#### Insufficienza renale

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).

## 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)  
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

alcol SDA 35  
propilene glicole  
ossido di ferro nero  
acetato polivinilico ftalato  
acqua depurata  
alcol 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 a 25°C. Conservare nella confezione originale. Tenere la confezione ben chiusa per proteggere il medicinale 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**

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.  
Via Tito Speri, 8  
20154 Milano  
Italia

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

041853045 "10 mg capsule molli" 30 capsule in blister PVC/PE/PVDC  
041853058 "10 mg capsule molli" 50 capsule in blister PVC/PE/PVDC  
041853060 "10 mg capsule molli" 100 capsule in blister PVC/PE/PVDC

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

3 settembre 2012

#### **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

▼ 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

Isdiben 20 mg capsule molli

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni capsula molle contiene 20 mg di isotretinoina.

### Eccipienti con effetti noti

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 "I 20".

## 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

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

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).

#### Popolazione pediatrica

Isdiben non è indicato per il trattamento dell'acne prepuberale e non è raccomandato 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.

#### Modo di somministrazione

Uso orale.

### **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 al principio attivo o a uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1
- 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**

#### **Effetti teratogeni**

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

#### **Isdiben 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 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 “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 un’efficace contraccezione.
- Deve essere in grado di attenersi alle misure contraccettive efficaci.
- 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 legati 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 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 mIU/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 di 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 di prescrizione e dispensazione**

La prescrizione di Isdiben 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 Isdiben 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 Isdiben, non sia tale da essere associato agli effetti teratogeni di Isdiben. 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 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 (vedere paragrafo 4.5).

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.

### 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.

### 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. Sono stati segnalati casi di occhi secchi che non si sono risolti dopo l'interruzione 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

Nei pazienti esposti a isotretinoina è stata segnalata sacroileite. Per distinguere la sacroileite da altre cause di dolore dorsale, nei pazienti con segni clinici di sacroileite potrebbero essere necessarie ulteriori valutazioni, compreso l'utilizzo della diagnostica per immagini, come la risonanza magnetica (RM). Nei casi segnalati dopo l'immissione in commercio, la sacroileite è migliorata a seguito dell'interruzione della terapia con Isdiben e di un trattamento adeguato.

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). In alcuni casi, questo può evolversi in rhabdomiolisi, potenzialmente pericolosa per la vita.

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.

#### Iperensione 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.

#### 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 Fertilità, gravidanza e allattamento**

##### Gravidanza

**La gravidanza è una controindicazione assoluta al trattamento con isotretinoina (vedere paragrafo 4.3). Le donne in età fertile devono utilizzare un metodo contraccettivo efficace durante il trattamento e fino ad un mese dopo l'interruzione del trattamento. 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'isotretinoina è controindicata durante l'allattamento (vedere paragrafo 4.3).

##### 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.

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

Isidiben può potenzialmente alterare la capacità di guidare veicoli e di usare 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

##### Riassunto del profilo di sicurezza

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 delle mucose per esempio delle labbra (cheilite), della mucosa nasale (epistassi), degli occhi (congiuntivite) e secchezza della cute.

##### Tabella delle reazioni avverse

L'incidenza delle reazioni avverse calcolata dall'insieme dei dati degli studi clinici relativi a 824 pazienti e dai dati raccolti dopo la commercializzazione del farmaco è riportata nella tabella sotto. Le reazioni avverse sono elencate sotto con la classificazione per sistemi e organi (SOC) secondo MedDRA e in base alla convenzione MedDRA sulla frequenza.

Le categorie di frequenza sono definite come: molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), molto raro ( $< 1/10.000$ ) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

All'interno di ciascun gruppo di frequenza e di classificazione per sistemi e organi, le reazioni avverse sono riportate in ordine decrescente di gravità.

Tabella 1 – Tabella delle reazioni avverse in pazienti trattati con isotretinoina

<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Molto comune</b>	<b>Comune</b>	<b>Raro</b>	<b>Molto raro</b>	<b>Non nota</b>
<u>Infezioni e infestazioni</u>				Infezioni batteriche (mucocutanee) da gram positivi	
<u>Patologie del sistema emolinfopoietico</u>	Anemia, aumento della velocità di eritrosedimentazione, trombocitopenia, trombocitosi	Neutropenia		Linfoadenopatia	
<u>Disturbi del sistema immunitario</u>			Reazione allergica della cute, reazioni anafilattiche, ipersensibilità		
<u>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</u>				Diabete mellito, Iperuricemia	

<u>Disturbi psichiatrici</u>			Depressione peggioramento della depressione, tendenze aggressive, ansia, cambi dell'umore	Comportamento anomalo, disturbi psicotici, ideazione suicidaria, tentativo di suicidio, suicidio	
<u>Patologie del sistema nervoso</u>		Cefalea		Ipertensione endocranica benigna, convulsioni, sonnolenza, capogiro	
<u>Patologie dell'occhio</u>	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>				Compromissione dell'udito	
<u>Patologie vascolari</u>				Vasculite (per esempio granulomatosi di Wegener, vasculite allergica)	
<u>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</u>		Epistassi, secchezza nasale, nasofaringite		Broncospasmo (particolarmente in pazienti asmatici), raucedine	
<u>Patologie gastrointestinali</u>				Colite, ileite, secchezza della gola, emorragia gastrointestinale, diarrea emorragica e malattia infiammatoria intestinale, nausea, pancreatite (vedere paragrafo 4.4)	
<u>Patologie epatobiliari</u>	Aumento delle transaminasi (vedere paragrafo 4.4)			Epatite	

<u>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</u>	Cheilite, dermatite, secchezza della cute, esfoliazione localizzata, prurito, rash eritematoso, fragilità cutanea (e 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>	Artralgia, mialgia, mal di schiena (particolarmente nei bambini e nei pazienti adolescenti)			Artrite, calcinosi (calcificazione dei legamenti e dei tendini), saldatura prematura epifisaria, esostosi (iperostosi), ridotta densità ossea, tendinite, rabdomiolisi	Sacroileite
<u>Patologie renali e urinarie</u>				Glomerulonefrite	Uretrite
<u>Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella</u>					Disfunzione sessuale, tra cui disfunzione erettile e calo della libido, Ginecomastia, Secchezza vulvovaginale
<u>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</u>				Tessuto di granulazione (aumento della formazione), malessere	
<u>Esami diagnostici</u>	Aumento della trigliceridemia, riduzione delle lipoproteine ad alta densità	Aumento della colesterolemia, aumento della glicemia, ematuria, proteinuria		Aumento dei livelli ematici di creatinfosfochinasi	

#### 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.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse](http://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse).

#### **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 e sicurezza clinica

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.

#### 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. 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.

#### Insufficienza epatica

Dal momento che l'isotretinoina è controindicata in pazienti con compromissione epatica, le informazioni sulla sua cinetica in questa popolazione di pazienti sono limitate.

#### Insufficienza renale

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).

#### 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 a 25°C. Conservare nella confezione originale. Tenere la confezione ben chiusa per proteggere il medicinale 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**

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.  
Via Tito Speri, 8  
20154 Milano  
Italia

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

041853072 "20 mg capsule molli" 30 capsule in blister PVC/PE/PVDC  
041853084 "20 mg capsule molli" 50 capsule in blister PVC/PE/PVDC  
041853096 "20 mg capsule molli" 100 capsule in blister PVC/PE/PVDC

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

3 settembre 2012

#### **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

▼ 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

Isdiben 40 mg capsule molli

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni capsula molle contiene 40 mg di isotretinoina.

### Eccipienti con effetti noti

Olio di soia: 191,5 mg/capsula

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Capsule molli.

Ogni capsula ovale ha un involucro opaco arancione /marrone con un contenuto giallo/arancione brillante ed è stampata su un lato con il logo "I 40".

## 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

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

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).

#### Popolazione pediatrica

Isdiben non è indicato per il trattamento dell'acne prepuberale e non è raccomandato 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.

#### Modo di somministrazione

Uso orale.

### **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 al principio attivo o a uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1
- 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**

#### **Effetti teratogeni**

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

#### **Isdiben 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 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 “Indicazioni terapeutiche”).
- In tutte le pazienti donne deve essere valutato il potenziale per una gravidanza.
- Comprendi il rischio teratogeno.
- Comprendi la necessità di un rigoroso controllo a cadenza mensile.
- Comprendi 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 un’efficace contraccezione.
- Deve essere in grado di attenersi alle misure contraccettive efficaci.
- Sia informata e comprenda le potenziali conseguenze di una gravidanza e la necessità di un consulto medico tempestivo in caso di rischio di gravidanza.
- Comprendi 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 legati 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 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 mIU/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 di prescrizione e dispensazione**

La prescrizione di Isdiben 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 Isdiben 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 Isdiben, non sia tale da essere associato agli effetti teratogeni di Isdiben. 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 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 (vedere paragrafo 4.5).

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.

### 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.

### 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. Sono stati segnalati casi di occhi secchi che non si sono risolti dopo l'interruzione 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

Nei pazienti esposti a isotretinoina è stata segnalata sacroileite. Per distinguere la sacroileite da altre cause di dolore dorsale, nei pazienti con segni clinici di sacroileite potrebbero essere necessarie ulteriori valutazioni, compreso l'utilizzo della diagnostica per immagini, come la risonanza magnetica (RM). Nei casi segnalati dopo l'immissione in commercio, la sacroileite è migliorata a seguito dell'interruzione della terapia con Isdiben e di un trattamento adeguato.

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). In alcuni casi, questo può evolversi in rhabdomiolisi, potenzialmente pericolosa per la vita.

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.

#### Iperensione 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.

#### 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 Fertilità, gravidanza e allattamento**

##### Gravidanza

**La gravidanza è una controindicazione assoluta al trattamento con isotretinoina (vedere paragrafo 4.3). Le donne in età fertile devono utilizzare un metodo contraccettivo efficace durante il trattamento e fino ad un mese dopo l'interruzione del trattamento. 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'isotretinoina è controindicata durante l'allattamento (vedere paragrafo 4.3).

##### 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.

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

Isdiben può potenzialmente alterare la capacità di guidare veicoli e di usare 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

##### Riassunto del profilo di sicurezza

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 delle mucose per esempio delle labbra (cheilite), della mucosa nasale (epistassi), degli occhi (congiuntivite) e secchezza della cute.

##### Tabella delle reazioni avverse

L'incidenza delle reazioni avverse calcolata dall'insieme dei dati degli studi clinici relativi a 824 pazienti e dai dati raccolti dopo la commercializzazione del farmaco è riportata nella tabella sotto. Le reazioni avverse sono elencate sotto con la classificazione per sistemi e organi (SOC) secondo MedDRA e in base alla convenzione MedDRA sulla frequenza.

Le categorie di frequenza sono definite come: molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), molto raro ( $< 1/10.000$ ) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

All'interno di ciascun gruppo di frequenza e di classificazione per sistemi e organi, le reazioni avverse sono riportate in ordine decrescente di gravità.

Tabella 1 – Tabella delle reazioni avverse in pazienti trattati con isotretinoina

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune	Comune	Raro	Molto raro	Non nota
<u>Infezioni e infestazioni</u>				Infezioni batteriche (mucocutanee) da gram positivi	
<u>Patologie del sistema emolinfopoietico</u>	Anemia, aumento della velocità di eritrosedimentazione, trombocitopenia, trombocitosi	Neutropenia		Linfoadenopatia	
<u>Disturbi del sistema immunitario</u>			Reazione allergica della cute, reazioni anafilattiche, ipersensibilità		
<u>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</u>				Diabete mellito, Iperuricemia	

<u>Disturbi psichiatrici</u>			Depressione, peggioramento della depressione, tendenze aggressive, ansia, cambi dell'umore	Comportamento anomalo, disturbi psicotici, ideazione suicidaria, tentativo di suicidio, suicidio	
<u>Patologie del sistema nervoso</u>		Cefalea		Ipertensione endocranica benigna, convulsioni, sonnolenza, capogiro	
<u>Patologie dell'occhio</u>	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>				Compromissione dell'udito	
<u>Patologie vascolari</u>				Vasculite (per esempio granulomatosi di Wegener, vasculite allergica)	
<u>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</u>		Epistassi, secchezza nasale, nasofaringite		Broncospasmo (particolarmente in pazienti asmatici), raucedine	
<u>Patologie gastrointestinali</u>				Colite, ileite, secchezza della gola, emorragia gastrointestinale, diarrea emorragica e malattia infiammatoria intestinale, nausea, pancreatite (vedere paragrafo 4.4)	
<u>Patologie epatobiliari</u>	Aumento delle transaminasi (vedere paragrafo 4.4)			Epatite	

<u>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</u>	Cheilite, dermatite, secchezza della cute, esfoliazione localizzata, prurito, rash eritematoso, fragilità cutanea (e 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>	Artralgia, mialgia, mal di schiena (particolarmente nei bambini e nei pazienti adolescenti)			Artrite, calcinosi (calcificazione dei legamenti e dei tendini), saldatura prematura epifisaria, esostosi (iperostosi), ridotta densità ossea, tendinite, rabdomiolisi	Sacroileite
<u>Patologie renali e urinarie</u>				Glomerulonefrite	Uretrite
<u>Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella</u>					Disfunzione sessuale, tra cui disfunzione erettile e calo della libido, Ginecomastia, Secchezza vulvovaginale
<u>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</u>				Tessuto di granulazione (aumento della formazione), malessere	
<u>Esami diagnostici</u>	Aumento della trigliceridemia, riduzione delle lipoproteine ad alta densità	Aumento della colesterolemia, aumento della glicemia, ematuria, proteinuria		Aumento dei livelli ematici di creatinfosfochinasi	

#### 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.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse](http://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse).

#### **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 e sicurezza clinica

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.

#### 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. 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.

#### Insufficienza epatica

Dal momento che l'isotretinoina è controindicata in pazienti con compromissione epatica, le informazioni sulla sua cinetica in questa popolazione di pazienti sono limitate.

#### Insufficienza renale

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).

### 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 a 25°C. Conservare nella confezione originale. Tenere la confezione ben chiusa per proteggere il medicinale 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**

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.  
Via Tito Speri, 8  
20154 Milano  
Italia

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

041853108 "40 mg capsule molli" 30 capsule in blister PVC/PE/PVDC  
041853110 "40 mg capsule molli" 50 capsule in blister PVC/PE/PVDC  
041853122 "40 mg capsule molli" 100 capsule in blister PVC/PE/PVDC

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

3 settembre 2012

#### **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**