

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Isotrex 0,05% gel

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 g di gel contiene 0,5 mg di isotretinoina (0,05%)

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Gel

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1. INDICAZIONI TERAPEUTICHE

Trattamento topico delle forme da lieve a moderata di acne volgare infiammatoria e non infiammatoria.

4.2. POSOLOGIA E MODO DI SOMMINISTRAZIONE

Adulti e adolescenti

Isotrex deve essere applicato limitatamente alla zona interessata una o due volte al giorno, preferibilmente dopo aver lavato ed asciugato la cute.

Dopo l'applicazione si devono lavare le mani.

I pazienti devono essere informati che un'applicazione eccessiva non migliora l'efficacia ma può incrementare il rischio di irritazione cutanea.

I pazienti devono essere informati che, talora, può essere necessario un periodo di trattamento di 6-8 settimane prima che si osservi un apprezzabile effetto terapeutico.

La durata del trattamento non dovrebbe eccedere 14 settimane (3 mesi e mezzo).

In caso di irritazione idiopatica (rossore, esfoliazione o fastidio), il paziente deve ridurre la frequenza di applicazione o sospendere temporaneamente il trattamento. La normale frequenza di applicazione deve essere ripristinata una volta risolta l'irritazione. Il trattamento deve essere interrotto se l'irritazione persiste.

A causa della natura infiammabile del gel di isotretinoina, i pazienti devono evitare di fumare o di essere vicino a fiamme libere durante l'applicazione e subito dopo l'uso.

- **Popolazione pediatrica**

Non è stato stabilito l'uso nei bambini in età pre-pubere, nei quali l'acne volgare si manifesta raramente, di conseguenza l'uso di Isotrex gel non è raccomandato in questa popolazione.

- **Anziani**

Non ci sono specifiche raccomandazioni in quanto l'acne volgare non si manifesta negli anziani.

- **Insufficienza renale**

Non è necessario alcun aggiustamento di dosaggio.

Non ci si attende che l'insufficienza renale provochi un'esposizione sistemica all'isotretinoina clinicamente significativa.

Ciò a causa del trascurabile assorbimento percutaneo di isotretinoina a seguito della applicazione locale (vedere paragrafo 5.2).

- **Insufficienza epatica**

Non è necessario alcun aggiustamento di dosaggio.

Non ci si attende che l'insufficienza epatica provochi un'esposizione sistemica all'isotretinoina clinicamente significativa.

Ciò a causa del trascurabile assorbimento percutaneo di isotretinoina a seguito della applicazione locale (vedere paragrafo 5.2).

4.3. CONTROINDICAZIONI

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti, elencati al paragrafo 6.1.
Eczema acuto, rosacea e dermatite periorale.

4.4. AVVERTENZE SPECIALI E PRECAUZIONI D'IMPIEGO

Isotretinoina deve essere utilizzata con cautela nei pazienti con anamnesi di reazioni di intolleranza locale o fotoallergia.

Utilizzare con cautela in pazienti con anamnesi personale o familiare di tumore della pelle.

Evitare il contatto con bocca, occhi, mucose e con cute abrasa o eczematosa. Porre attenzione a che il prodotto non si accumuli nelle plliche cutanee e nei solchi naso-genieni.

A causa della natura irritante dell'isotretinoina, occorre cautela quando essa viene applicata a zone sensibili della cute, come il collo, o nei pazienti che hanno anche acne rosacea o dermatite periorale.

L'uso concomitante di una terapia topica per l'acne deve essere intrapreso con cautela poiché ci può essere un effetto irritante cumulativo. Nel caso in cui si verificano irritazione o dermatite, ridurre la frequenza di applicazione o interrompere temporaneamente il trattamento e riprenderlo quando l'irritazione sia terminata. Il trattamento deve essere interrotto qualora l'irritazione persista.

Sensibilità alla luce solare

Poiché l'isotretinoina può causare una aumentata sensibilità alla luce solare, non devono essere usate le lampade solari e l'esposizione alla luce solare, sia volontaria che prolungata, deve essere evitata o ridotta al minimo. Quando l'esposizione alle radiazioni solari intense non possa essere evitata, i pazienti devono essere avvisati di utilizzare prodotti con schermo solare e di vestirsi con abbigliamento protettivo.

Le donne in età fertile devono essere informate del potenziale rischio e adottare adeguate misure per il controllo della fertilità, in quanto non è raccomandato l'uso in gravidanza.

Non ingerire.

Usare cautela nell'impiego su zone cutanee sensibili quali ad esempio il collo.

Pazienti con eritema solare non devono usare Isotrex per la possibilità di aumentare la sensibilità alle radiazioni solari.

4.5. INTERAZIONI CON ALTRI MEDICINALI ED ALTRE FORME DI INTERAZIONE

L'applicazione topica di agenti ossidanti, come il benzoino perossido, deve essere evitata in quanto essi possono ridurre l'efficacia dell'isotretinoina per uso topico. Nel caso in cui sia richiesta la terapia combinata, i prodotti devono essere applicati in diversi momenti della giornata (ad esempio, uno al mattino e l'altro alla sera).

Se il paziente è stato in precedenza trattato con farmaci che favoriscono la desquamazione della pelle, si consiglia di inserire un opportuno intervallo prima di iniziare il trattamento con Isotrex. Analoga cautela deve essere adottata dai soggetti che fanno uso di saponi particolari (medicati, abrasivi, di cosmetici con forte effetto disidratante, di prodotti ad alta concentrazione di alcool, di astringenti, ecc.).

4.6. FERTILITÀ, GRAVIDANZA E ALLATTAMENTO

Fertilità

Non ci sono dati sugli effetti dovuti all'uso topico di isotretinoina sulla fertilità nell'uomo, ma l'isotretinoina orale a dosaggi terapeutici non ha effetto sul numero, motilità e morfologia dello sperma (vedere paragrafo 5.3).

Gravidanza

I retinoidi se assunti per bocca durante la gravidanza, possono determinare gravi alterazioni fetali. Non è sufficientemente noto se anche l'applicazione locale possa essere dannosa per lo sviluppo del feto. Nell'uomo, nonostante alcuni studi rassicuranti, sono stati segnalati rari casi di malformazioni a seguito di applicazione topica di retinoidi durante la gravidanza. Nei modelli animali di laboratorio, con dosaggi molto elevati, sono stati osservati difetti dell'ossificazione. Il significato di queste osservazioni è dubbio, non è dimostrata una relazione di causa effetto ma neppure una ragionevole sicurezza.

Suggeriscono, quindi, e comunque, comportamenti di prudenza e cautela.

Pertanto il prodotto non deve essere utilizzato durante la gravidanza accertata o presunta e le donne in età fertile devono essere informate del potenziale rischio al fine di adottare idonee misure di controllo della fertilità e di interrompere il prodotto per almeno un ciclo mestruale prima di programmare una gravidanza.

Gli studi condotti su un totale di circa 1600 donne esposte a tretinoina per uso topico (un isomero della isotretinoina) in fase iniziale della gravidanza non hanno fornito evidenza di un incrementato rischio di anomalie congenite, inclusa l'embriopatia da acido retinoico o altri principali difetti strutturali.

Durante l'uso clinico di tretinoina topica è stato riportato un piccolo numero di anomalie congenite temporalmente associate. Anche se nessun modello preciso di teratogenicità e nessuna associazione causale sono stati stabiliti da questi casi, essi includono report di un raro difetto di nascita, la oloprosencefalia (difetti associati ad incompleto sviluppo della linea mediana del prosencefalo).

Il significato di questi report in termini di rischio per il feto è incerto, dal momento che questi effetti non sono stati riprodotti.

La somministrazione orale di retinoidi è stata associata ad anomalie congenite. Quando viene utilizzata secondo prescrizione, l'assorbimento sistemico di isotretinoina somministrata per via topica è trascurabile.

Tuttavia, il rischio non può essere escluso in quanto ci possono essere altri fattori che contribuiscono ad aumentare l'esposizione sistemica quali:

- quantitativo utilizzato
- integrità della barriera cutanea
- l'uso concomitante di altri prodotti
- assunzione con la dieta o ingestione di integratori contenenti vitamina A.

Pertanto, isotretinoina per uso topico non è raccomandata durante la gravidanza o nelle donne in età fertile che non usano un metodo efficace di contraccezione in modo corretto. Nessuna precauzione contraccettiva specifica è necessaria per gli uomini in corso di trattamento con isotretinoina topica.

Allattamento

Le informazioni disponibili sull'escrezione di isotretinoina per uso topico nel latte umano sono insufficienti. Un rischio per i neonati / bambini non può essere escluso. Occorre decidere se interrompere l'allattamento o interrompere / astenersi dalla terapia con isotretinoina tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento al seno per il bambino e il beneficio della terapia per la donna.

4.7. EFFETTI SULLA CAPACITA' DI GUIDARE VEICOLI E SULL'USO DI MACCHINARI

Dal profilo delle reazioni avverse di isotretinoina per uso topico non sono previsti effetti negativi su tali attività tenuto conto del trascurabile assorbimento percutaneo di isotretinoina contenuta nelle preparazioni topiche.

4.8. EFFETTI INDESIDERATI

Gli effetti indesiderati sono elencati di seguito per organo, apparato/sistema e per frequenza MedDRA. Le frequenze sono definite come: molto comune ($\geq 1/10$) comune ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); molto raro ($< 1/10.000$); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Dati da studi clinici

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Molto comune: eritema al sito di applicazione, esfoliazione cutanea, dolore della pelle, prurito al sito di applicazione, irritazione della pelle, sensibilità della pelle, sensazione di bruciore della pelle, bruciore al sito di applicazione, secchezza della pelle.

Dati post-commercializzazione

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Rara: iperpigmentazione cutanea, ipopigmentazione cutanea, reazioni di fotosensibilità.

Isotrex può causare prurito, bruciore o irritazione; inoltre possono presentarsi eritema e desquamazione in sede di applicazione.

Se si verificasse una imprevista eccessiva irritazione, sospendere temporaneamente il trattamento che potrà essere ripreso quando l'irritazione sarà scomparsa. Se l'irritazione persistesse, il trattamento andrà sospeso.

In genere le reazioni irritative scompaiono interrompendo il trattamento.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette.

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili.

4.9. SOVRADOSAGGIO

Segni e sintomi

L'ingestione orale di un tubo 30g di isotretinoina topica si traduce in una minore esposizione di quella raggiunta con il dosaggio raccomandato di isotretinoina orale. Di conseguenza, la presenza teorica di sintomi da sovradosaggio (ad esempio ipervitaminosi A) è altamente improbabile.

Finora non è stato riferito alcun caso di sovradosaggio acuto di Isotrex.

Una accidentale ingestione di Isotrex tale da determinare sovradosaggio di isotretinoina può indurre sintomi di ipervitaminosi A, inclusi nausea o vomito, sonnolenza, irritabilità e prurito.

Gel per uso topico

La formulazione in gel contiene oltre il 95% di etanolo. L'assorbimento sistemico di questo alcool deve essere considerato in caso di ingestione orale.

Trattamento

L'ulteriore gestione del paziente deve essere conforme alle indicazioni cliniche o alle raccomandazioni del Centro nazionale antiveleni, se disponibili.

5. INFORMAZIONI FARMACOLOGICHE

5.1. PROPRIETÀ FARMACODINAMICHE

Categoria farmacoterapeutica: retinoidi per il trattamento topico dell'acne, isotretinoina

Codice ATC: D10AD04

Meccanismo d'azione

L'isotretinoina è strutturalmente e farmacologicamente correlata alla vitamina A, la quale regola la crescita e la differenziazione delle cellule epiteliali. Si ritiene che nell'uso topico l'isotretinoina agisca in modo comparabile al suo stereoisomero, tretinoina, e:

- stimoli le mitosi a livello epidermico
- riduca la coesione intercellulare nello strato corneo
- contrasti la ipercheratosi caratteristica dell'acne volgare
- favorisca la desquamazione, prevenendo la formazione delle lesioni.
- favorisca l'aumento della produzione di cellule sebacee epidermiche meno aderenti, il che sembra promuovere l'iniziale fuoriuscita di comedoni e la loro prevenzione.

Isotretinoina svolge effetti anti-infiammatori, mediati dalla inibizione del leucotriene B4 sulla migrazione dei leucociti polimorfonucleati. Una significativa inibizione è stata prodotta da isotretinoina per uso topico, ma solo una debole inibizione da tretinoina topica. Questo può spiegare la riduzione dell'effetto rebound osservato con isotretinoina topica in confronto alla tretinoina topica.

L'attività farmacologica della isotretinoina non è stata completamente chiarita. Quando somministrata per via sistemica l'isotretinoina sopprime l'attività delle ghiandole sebacee e riduce la produzione di sebo; inoltre influenza la comedogenesi, inibisce lo sviluppo del *Propionibacterium acnes* e riduce l'infiammazione.

Effetti farmacodinamici

L'azione farmacologica della isotretinoina non è ancora del tutto chiara.

Quando viene somministrata per via sistemica ha i seguenti effetti:

- sopprime l'attività delle ghiandole sebacee
- riduce la produzione di sebo
- previene o riduce la comedogenesi
- sopprime il *Propionibacterium acnes*
- riduce l'infiammazione.

Studi in modelli animali hanno dimostrato una simile attività quando l'isotretinoina viene applicata per via topica. L'inibizione della produzione di sebo da parte della isotretinoina topica è stata dimostrata nelle orecchie e negli organi laterali del criceto Siriano. Applicazione di isotretinoina sull'orecchio per 15 giorni ha portato ad una riduzione del 50% nelle dimensioni della ghiandola sebacea; l'applicazione sugli organi laterali ha prodotto una riduzione del 40%.

L'applicazione topica di isotretinoina ha anche dimostrato di avere un effetto sulla differenziazione epidermica della cute del topo rhino. La riduzione delle dimensioni dell'utricolo (che contengono aree di epitelio sensoriale nelle orecchie) o di cisti superficiali che comportano un aspetto normale dei follicoli è stata una caratteristica predominante del trattamento con isotretinoina ed è stato utilizzato per quantificare gli effetti inibenti la cheratinizzazione dell'isotretinoina.

5.2. PROPRIETÀ FARMACOCINETICHE

Assorbimento

Dopo l'applicazione di isotretinoina gel 0,05% a pazienti con acne in una dose giornaliera di 20 g (equivalente a 10 mg di isotretinoina) al viso, petto e schiena per 30 giorni, le concentrazioni plasmatiche di isotretinoina e tretinoina non erano misurabili (<20 ng / mL).

Distribuzione

Somministrata oralmente l'isotretinoina è legata alle proteine plasmatiche, principalmente all'albumina, in percentuale maggiore del 99,9%.

Metabolismo

Studi *in vivo* nell'uomo hanno dimostrato che i tre principali metaboliti identificati nel plasma umano dopo somministrazione orale di isotretinoina sono stati 4-oxo-isotretinoina, acido retinoico (tretinoina), e l'acido 4-oxo-retinoico (4-oxo-tretinoina). Studi *in vitro* hanno indicato che tutti questi metaboliti avevano un'attività retinoide.

Studi *in vitro* indicano che i principali enzimi responsabili del metabolismo dell'isotretinoina sono gli isoenzimi 2C8, 2C9, 3A4 e 2B6 del citocromo P450. L'isotretinoina ed i suoi metaboliti sono ulteriormente metabolizzati in metaboliti coniugati ed escreti nelle urine e nelle feci.

Eliminazione

Dopo somministrazione orale di una dose di 80 mg di isotretinoina C¹⁴, la radioattività nel sangue diminuisce con una emivita di 90 ore. I metaboliti di isotretinoina e ogni metabolita coniugato sono infine eliminati nelle feci e nelle urine in quantità simile (per un totale da 65% a 83%).

5.3. DATI PRECLINICI DI SICUREZZA

L'isotretinoina è una sostanza di uso consolidato, presente nelle farmacie che è regolarmente impiegata nel trattamento topico e sistemico dell'acne volgare.

Carcinogenesi / Mutagenesi

In uno studio di carcinogenesi con ratti Fischer 344 trattati con isotretinoina per via orale è stato osservato un aumento dell'incidenza di feocromocitomi rispetto ai controlli in entrambi i sessi a 32 mg / kg / die. Dato l'alto tasso di insorgenza spontanea di feocromocitomi nei ratti Fischer 344, la rilevanza di questo tumore per l'uomo è incerta.

Studi sui topi glabri suggeriscono che l'esposizione cutanea concomitante di isotretinoina a dosi fino a 500 mg / kg possa aumentare il potenziale cancerogeno delle radiazioni UV. Il significato di questi studi per gli uomini non è chiaro.

L'isotretinoina è risultata negativa per mutagenicità al test di Ames, all'aberrazione cromosomica e al test di riparazione del DNA in vitro e al test dei micronuclei nel topo in vivo.

Tossicologia riproduttiva

Fertilità

Nei ratti, a dosi orali di isotretinoina fino a 32 mg/kg/die non sono stati osservati effetti negativi sulla funzione gonadica, sulla fertilità, sul tasso di concepimento, la gestazione e il parto. Nei cani, è stata osservata atrofia testicolare dopo circa 30 settimane a dosi di isotretinoina 20 o 60 mg/kg/die. Tuttavia, negli studi condotti su uomini in trattamento con isotretinoina orale, nessun effetto significativo è stato osservato sui parametri seminali.

Gravidanza

Studi sulla riproduzione condotti sui conigli utilizzando isotretinoina gel applicato localmente fino a 60 volte la dose utilizzata nell'uomo non hanno rivelato danni al feto. L'applicazione topica di alte dosi di tretinoina (un isomero di isotretinoina) induce tossicità materna, che limita la dose massima ad un livello potenzialmente inferiore a quello associato ad alterazioni embriofetali da altre vie di somministrazione.

In uno studio sono state somministrate dosi topiche di tretinoina (isomero della isotretinoina) in soluzione con etanolo allo 0,1%, a ratti Wistar durante il periodo gestazionale da 6 a 16 giorni. La dose di 10 mg/kg/die non è stata tollerata a causa di una grave tossicità materna locale e sistemica che si è manifestata con irritazione dermica, sanguinamento vaginale e perdita di peso. Il ceppo Wistar è stato scelto perché più sensibile allo sviluppo di effetti tossici da tretinoina.

La prole di madri trattate con 5 mg/kg aveva un peso notevolmente inferiore rispetto a quelli dei controlli. La tossicità materna (aumento di peso ridotto e consumo di cibo) è stata evidente anche a dosi di 2,5 mg / kg / die o più. Un aumento significativo della frequenza di costole soprannumerarie è stata osservata a questo dosaggio. Questi risultati sulla prole sono ritenuti aspecifici o mediati dagli effetti sulla madre.

La somministrazione topica di tretinoina al dosaggio di 10,5 mg/kg/die per 3 giorni sulla pelle intatta di criceti nei giorni di gestazione 7, 8 e 9 ha causato ipercheratosi emorragica al sito di applicazione e una significativa riduzione di peso.

La somministrazione topica di 5 g di unguento di tretinoina allo 0,05% (corrispondente ad una dose di circa 10 mg/kg) sul dorso rasato di ratte gravide nel giorno di gestazione 12 ha indotto per alcune di esse delle anomalie retinoidi-specifiche (omero corto 9%, radio piegato 6%, costole ondulate 80%). Questa dose è circa 100 volte maggiore di quella attesa nell'uomo.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

butilidrossitoluene 0,01 g, idrossipropilcellulosa 3 g, etanolo q.b.

6.2. INCOMPATIBILITÀ

Nessuna nota

6.3. PERIODO DI VALIDITÀ

a) Per il prodotto in confezionamento integro e correttamente conservato 3 anni.

b) Dopo l'apertura del tubo 2 mesi

6.4. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare a temperatura inferiore a 25 °C. Tenere il contenitore ben chiuso quando non in uso. Componenti infiammabili. Tenere lontano dal fuoco, fiamma o calore. Non lasciare Isotrex Gel alla luce diretta del sole.

6.5. NATURA E CONTENUTO DEL CONTENITORE

Tubi in alluminio sigillati con membrana, internamente laccati, chiusi con tappo a vite di polietilene, confezionati in astuccio.

Confezione: 30 g

6.6. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO E LA MANIPOLAZIONE

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Stiefel Laboratories (Ireland) Ltd, Finisklin Business Park, Sligo, Irlanda

Rappresentante in Italia:

GlaxoSmithKline S.p.A. - Via A. Fleming, 2 37135 Verona

8. NUMERO DELL' AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

028997017

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

22 giugno 1995/novembre 2009

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO:

Determinazione AIFA del

Agenzia Italiana del Farmaco