

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE ISOTREXIN

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Principi attivi:

Isotretinoina 0,05% p/p

Eritromicina 2,00% p/p

1 g di gel contiene
isotretinoina 0,5 mg
eritromicina 20,0 mg

Contiene inoltre butilidrossitoluene (E321).

Per l'elenco completo degli eccipienti vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Gel

Gel morbido di colore giallo pallido.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1. Indicazioni terapeutiche

ISOTREXIN è indicato per il trattamento topico dell'acne di gravità moderata.

Occorre prendere in considerazione le linee guida ufficiali sull'uso appropriato degli agenti antibatterici.

4.2. Posologia e modo di somministrazione

Isotrexin è solo per uso topico.

Adulti e adolescenti (di età maggiore o uguale a 12 anni)

Applicare uno strato sottile di Isotrexin su tutta la zona interessata una o due volte al giorno, preferibilmente dopo aver deterso la cute con un detergente delicato e averla asciugata completamente. Evitare la vicinanza con gli occhi, le labbra e altre mucose.

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.

L'efficacia e la sicurezza di Isotrexin non sono state studiate oltre le 12 settimane in sperimentazioni cliniche di acne vulgaris. Il medico deve valutare il beneficio di continuare il trattamento oltre le 12 settimane di uso ininterrotto, tenendo conto di un aumento del rischio di resistenza antimicrobica.

I pazienti devono lavarsi le mani dopo l'applicazione di Isotrexin. I pazienti devono fare attenzione a non applicare il prodotto troppo abbondantemente in modo da evitare che un eccesso di crema possa entrare negli occhi e negli angoli del naso o in altre aree dove il trattamento non è richiesto. I pazienti devono sapere che una sovrabbondante applicazione di ISOTREXIN non produce un risultato più rapido o migliore, ma può provocare rossore accentuato, desquamazione o fastidio. Se ciò dovesse succedere, accidentalmente o a causa di un'applicazione troppo abbondante, i pazienti possono utilizzare una crema idratante al bisogno e devono ridurre la frequenza delle applicazioni o il trattamento deve essere interrotto per qualche giorno. La normale frequenza delle applicazioni deve essere ripresa una volta che l'irritazione si placa. Il trattamento deve essere interrotto se l'irritazione persiste. L'efficacia non è stata stabilita con frequenze inferiori al dosaggio di una volta al giorno.

A causa della natura infiammabile dei Isotrexin, i pazienti dovrebbero evitare di fumare o di essere vicino a fiamme libere durante l'applicazione e subito dopo l'uso.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Isotrexin non sono state stabilite nei bambini di meno di 12 anni di età, quindi Isotrexin non è raccomandato per l'uso in questa popolazione.

Pazienti anziani

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

Compromissione renale

Non è necessario alcun aggiustamento del dosaggio. Poiché vi è un basso assorbimento sistemico di Isotrexin dopo applicazione topica, compromissione renale non dovrebbe comportare un'esposizione sistemica clinicamente significativa.

Compromissione epatica

Non è necessario alcun aggiustamento del dosaggio poiché vi è un basso assorbimento sistemico di Isotrexin dopo applicazione topica, compromissione epatica non dovrebbe comportare un'esposizione sistemica clinicamente significativa.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

ISOTREXIN è controindicato durante la gravidanza, nelle donne che intendono concepire e durante l'allattamento (vedere paragrafo 4.6).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Irritazione

Evitare il contatto con bocca, occhi, labbra, mucose e con aree di cute abrasa.

In caso di contatto accidentale, sciacquare bene con acqua. Si deve prestare attenzione a non lasciare che il farmaco si accumuli nelle pieghe della pelle.

L' eccipiente Butilidrossitoluene può provocare reazioni locali alla pelle (ad esempio dermatite da contatto), oppure irritazioni agli occhi ed alle mucose.

A causa della natura irritante di Isotrexin, deve essere usata cautela quando lo si applica a zone cutanee sensibili come il collo, pelle abrasa o eczematosa, o nel trattare pazienti con condizioni infiammatorie della pelle che possono coesistere con l'acne ad es. dermatite rosacea o periorale. Isotrexin deve anche essere usato con cautela nei pazienti che hanno avuto un problema a tollerare questo o retinoidi simili in passato.

A causa del rischio di gravi irritazioni , l'applicazione alla cute eczematosa deve essere evitato.

Isotrexin deve essere usato con cautela nei pazienti con una storia di fotoallergia .

Una concomitante terapia topica dell'acne deve essere usata con cautela a causa dell'effetto irritante cumulativo che può verificarsi. Se si verifica irritazione o dermatite, ridurre la frequenza delle applicazioni o temporaneamente interrompere il trattamento e riprendere una volta che l'irritazione si sia placata. Il trattamento deve essere interrotto se l'irritazione persiste.

Nei pazienti la cui pelle sia stata sottoposta a procedure come depilazione, trattamenti chimici per capelli, peeling chimici, dermoabrasione, o resurfacing della pelle con il laser deve essere consentito il recupero prima che venga considerata l'applicazione .

I cosmetici che hanno un forte effetto essiccante, compresi i prodotti con alte concentrazioni di alcool e/o astringenti, o che hanno un potenziale effetto irritante devono essere usati con cautela a causa dell'effetto irritante cumulativo che può verificarsi.

Resistenza alla eritromicina

Il trattamento dell'acne con antibiotici topici è associato allo sviluppo della resistenza antimicrobica del *Propionibacterium acnes* così come altri batteri (per esempio *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*). L'uso di eritromicina può provocare lo sviluppo di resistenza a questi organismi .

Se vi è evidenza di sviluppo di resistenza antimicrobica clinico durante il trattamento (ad es. scarsa risposta o peggioramento della condizione), il trattamento con Isotrexin deve essere interrotto.

Resistenza crociata

Può verificarsi resistenza crociata con altri antibiotici del gruppo dei macrolidi e clindamicina (vedere paragrafo 5.1). L' uso di agenti antibiotici

può essere associato con la crescita eccessiva di microrganismi antibiotico - resistenti. In tale caso, interrompere l'uso.

Colite pseudomembranosa

Isotrexin deve essere usato con cautela nei pazienti con, o con una storia di, enterite regionale, colite ulcerosa o colite associata agli antibiotici (compresa la colite pseudomembranosa).

Colite pseudomembranosa è stata riportata con l'uso di antibiotici e può variare in gravità da lieve a pericolo di vita. Pertanto, è importante considerare la sua diagnosi in pazienti che presentino diarrea durante o dopo l'uso di antibiotici. Anche se questo è meno probabile che si verifichi con l'applicazione locale di eritromicina, se si verifica diarrea prolungata o significativa o il paziente sperimenta crampi addominali, il trattamento deve essere sospeso immediatamente e il paziente ulteriormente indagato.

Sensibilità alla luce solare ed esposizione ambientale

Poiché ISOTREXIN può aumentare la sensibilità alle radiazioni solari, si devono evitare o ridurre al minimo esposizioni volontarie o prolungate al sole o alle lampade abbronzanti.

Laddove non sia possibile evitare l'esposizione al sole si raccomanda l'uso di prodotti solari adatti a proteggere dai raggi UVB e UVA ed un abbigliamento in grado di proteggere le aree esposte.

A causa del potenziale di fotosensibilità, con conseguente maggior rischio di scottature, Isotrexin deve essere usato con cautela nei pazienti con una storia personale o familiare di cancro della pelle.

Se un paziente ha scottature, questo deve essere risolto prima di usare Isotrexin.

Eventi meteorologici estremi, come il vento o il freddo, possono essere più irritanti per i pazienti che stanno utilizzando Isotrexin.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Non sono stati condotti studi formali di interazione farmaco-farmaco con Isotrexin.

Clindamicina ed eritromicina hanno dimostrato di essere antagonisti *in vitro*. Non sono disponibili dati clinici.

L'applicazione concomitante di agenti ossidanti, come il benzoilperossido, deve essere evitata in quanto possono ridurre l'efficacia del farmaco topico. Se è necessaria terapia di combinazione, i prodotti devono essere applicati in diversi momenti della giornata (ad esempio uno al mattino e l'altro alla sera).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

La sicurezza dell'uso di ISOTREXIN in gravidanza non è stata stabilita (vedere paragrafo 5.3).

Isotrexin è controindicato durante la gravidanza e nelle donne in età fertile a meno che non venga utilizzato un metodo contraccettivo efficace durante il trattamento.

Prima di programmare una gravidanza occorre interrompere Isotrexin per almeno 1 ciclo mestruale.

Ci sono dati limitati derivanti dall'utilizzo di isotretinoina topica in donne in gravidanza. Tuttavia, gli studi per un totale di 1.535 donne esposte a tretinoina topica (un isomero di isotretinoina) all'inizio della gravidanza non hanno fornito evidenza di un aumentato rischio di anomalie congenite, tra cui embriopatia da acido retinoico o difetti strutturali gravi.

In ambito clinico tuttavia, l'uso di tretinoina topica nei primi stadi della gravidanza è stato associato temporalmente con embriopatia acido retinoico-specifica. Ci sono anche alcuni rapporti della categoria rari difetti alla nascita, oloprosencefalia (difetti associati con lo sviluppo della linea mediana incompleta del prosencefalo). Il significato di questi rapporti in termini di rischio per il feto è incerto, dal momento che nessuna associazione causale è stata stabilita da questi casi e questi effetti non sono stati riprodotti .

Retinoidi somministrati per via orale sono stati associati con anomalie congenite. Quando utilizzato secondo prescrizione, vi è assorbimento sistemico trascurabile dopo utilizzo di isotretinoina topica. Tuttavia, il rischio non può essere escluso in quanto ci possono essere altri fattori che contribuiscono ad una maggiore esposizione sistemica.

Precauzioni contraccettive specifiche non sono necessarie per gli uomini che usano Isotrexin .

Allattamento



Isotrexin non è stato studiato durante l'allattamento.

L'assorbimento percutaneo di eritromicina da Isotrexin è trascurabile. Tuttavia, non è noto se l'eritromicina sia escreta nel latte materno dopo somministrazione topica. L'eritromicina è escreta nel latte materno dopo somministrazione orale e parenterale.

L'assorbimento percutaneo di isotretinoina da Isotrexin è trascurabile. Tuttavia, poiché non è noto se l'isotretinoina sia escreta nel latte materno, non si può escludere un rischio per il neonato/bambino.

Occorre decidere se interrompere l'allattamento o interrompere/astenersi dalla terapia con Isotrexin tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento al seno per il bambino e il beneficio della terapia per la madre.

Fertilità

Non esistono dati sull'effetto di Isotrexin (o i singoli principi attivi) sulla fertilità negli esseri umani, ma l'isotretinoina a dosaggi terapeutici orali non influenza il numero, motilità e morfologia degli spermatozoi (vedere paragrafo 5.3).

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

Isotrexin non altera o altera in maniera trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Le reazioni avverse (ADR) sono riassunte di seguito per Isotrexin e comprendono eventuali ADR aggiuntive che sono state segnalate per i singoli principi attivi, eritromicina topica o isotretinoina. Le ADR sono elencate di seguito secondo la classificazione MedDRA per classe sistemica, organo e frequenza. Le frequenze sono definite come: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$ e $<1/10$), non comune ($\geq 1/1,000$ e $<1/100$), rara ($\geq 1/10,000$ e $<1/1000$), molto rara ($<1/10,000$), non nota (che non può essere stimata dai dati disponibili).

MedDRA SOC	Molto comune	Comune	¹ Non nota
Disturbi del sistema immunitario			Reazione allergica
Patologie gastrointestinali			Fastidio addominale, dolore all'addome superiore, diarrea
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Rash, ² secchezza, ² eritema, ² desquamazione, ² bruciore, ² prurito ³ irritazione cutanea		Reazioni di fotosensibilità, decolorazione e della pelle, iperpigmentazione della pelle, ipopigmentazione della pelle, orticaria
Patologie congenite e condizioni relative alla sede di somministrazione	Dolore	Reazioni alla sede di applicazione, inclusi eczema, dermatite esfoliante	Edema facciale

¹Sulla base di segnalazioni post-marketing. Dal momento che questi rapporti provengono da una popolazione di dimensione incerta e sono soggetti a fattori confondenti, non è possibile stimare in modo attendibile la loro frequenza tuttavia, reazioni sistemiche si vedono raramente. ²Riferite da valutazioni di tollerabilità durante 12 settimane di studio clinico. ³Riferite da studi clinici condotti con eritromicina topica e isotretinoina topica.

Tollerabilità locale

Durante uno studio clinico di 12 settimane con Isotrexin, sono state esaminate le valutazioni degli investigatori relativamente a secchezza, eritema, desquamazione, e le valutazioni del paziente relativamente a

bruciore e prurito. Le reazioni cutanee locali e la tolleranza sono stati valutati alla baseline e alle settimane 4, 8 e 12. Per ciascuno dei parametri valutati per Isotrexin, generalmente l'incidenza dei pazienti con sintomi diminuisce nel tempo.

Valutazioni locali di tollerabilità da studio clinico alla Baseline, e alle Settimane 4, 8 e a Fine Trattamento (Settimana 12)

	Isotrexin (N=40)	Eritromicina (2%) (N=41)	Isotretinoina (0.05%) (N=40)	Placebo (N=40)
Percentuale di pazienti con sintomi (%)				
Eritema				
Settimana 0	0	0	0	0
Settimana 4	78	41	70	50
Settimana 8	53	37	68	43
Settimana 12	50	20	60	37
Desquamazione				
Settimana 0	0	0	3	0
Settimana 4	81	32	75	35
Settimana 8	47	43	65	37
Settimana 12	39	9	34	23
Secchezza				
Settimana 0	0	0	3	0
Settimana 4	72	46	85	48
Settimana 8	64	57	73	46
Settimana 12	64	29	60	34
Bruciore				
Settimana 0	0	0	0	0
Settimana 4	66	28	69	28
Settimana 8	33	11	32	6
Settimana 12	28	14	23	14
Prurito				
Settimana 0	0	0	0	0
Settimana 4	56	19	59	19
Settimana 8	28	6	24	0
Settimana 12	17	6	11	9

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*](http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili).

4.9 Sovradosaggio

Segni e sintomi

Finora non sono stati riportati casi di sovradosaggio acuto da Isotrexin.

L'ingestione orale di un tubo di Isotrexin si tradurrebbe in una minore esposizione di quella ottenuta con il dosaggio raccomandato di isotretinoina orale. Di conseguenza, la presenza teorica di sintomi di sovradosaggio da isotretinoina (ad es. ipervitaminosi A) è altamente improbabile.

In caso di ingestione accidentale, possono essere viste reazioni avverse gastrointestinali simili a quelle che si verificano a seguito della somministrazione per via orale di eritromicina (ad es. nausea, vomito, diarrea).

Questo gel contiene una quantità significativa di etanolo. L'assorbimento sistemico di questo deve essere considerato in caso di ingestione orale.

Trattamento

Devono essere adottate appropriate misure sintomatiche per fornire sollievo dalle irritazioni della pelle a causa di una applicazione eccessiva.

Ulteriore gestione deve essere secondo indicazioni o come raccomandato dal centro antiveleni nazionale, ove disponibile.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà Farmacodinamiche

Gruppo farmacoterapeutico: retinoidi per uso topico nell'acne, isotretinoina, associazioni. Codice ATC: D10AD54

Meccanismo d'azione

Isotretinoina

L'isotretinoina è strutturalmente e farmacologicamente correlata alla vitamina A, la quale regola la crescita e la differenziazione delle cellule epiteliali.

Quando somministrata per via sistemica l'isotretinoina sopprime l'attività delle ghiandole sebacee e riduce la produzione di sebo; inoltre influenza la comedogenesi, inibisce la cheratinizzazione follicolare, sopprime il *Propionibacterium acnes* e riduce l'infiammazione.

Si ritiene che applicata topicamente l'isotretinoina agisca in modo confrontabile a quello del suo stereoisomero, tretinoina, e:

- stimoli le mitosi a livello epidermico
- riduca la coesione intercellulare nello strato corneo
- contrasti l'ipercheratosi caratteristica dell'acne volgare
- faciliti la desquamazione, prevenendo la formazione di lesioni.
- favorisca un aumento della produzione di cellule sebacee epidermiche meno aderenti, che sembrano promuovere l'iniziale espulsione dei comedoni e prevenirne la successiva formazione.

L'isotretinoina è dotata di attività antinfiammatoria locale. Applicata topicamente l'isotretinoina inibisce la migrazione, indotta dal leucotriene B₄ di leucociti polimorfonucleati; il che spiega l'attività antinfiammatoria dell'isotretinoina topica. Una significativa inibizione è stata indotta

dall'isotretinoina applicata topicamente mentre solo una debole inibizione è stata determinata dalla tretinoina.

Ciò potrebbe rendere ragione della riduzione dell'effetto rebound osservato con isotretinoina topica in confronto alla tretinoina topica.

Eritromicina

L'eritromicina è un antibiotico, appartenente alla classe dei macrolidi, che agisce interferendo con la sintesi proteica dei batteri per mezzo di legami reversibili alle subunità ribosomiali inibendo pertanto la translocazione dell'aminoacil t-RNA inibendo la sintesi dei polipeptidi.

A seconda del microrganismo e della dose somministrata, l'eritromicina mostra attività batteriostatica o battericida.

Nel trattamento dell'acne l'eritromicina è efficace grazie alla riduzione della densità di *Propionibacterium acnes* e alla prevenzione del rilascio di mediatori dell'infiammazione da parte dei batteri.

Si può verificare resistenza del *P. acnes* all'eritromicina topica, ma l'associazione di eritromicina e isotretinoina del ISOTREXIN si è dimostrata efficace contro i ceppi di *P. acnes* resistenti all'eritromicina.

Resistenza e resistenza-crociata

Come risultato di mutazioni puntiformi nei geni che codificano l'RNA ribosomiale 23S si può sviluppare resistenza crociata. Come risultato di queste mutazioni puntiformi, la maggior parte dei ceppi di *Propionibacterium acnes* resistenti all'eritromicina possono essere cross-resistenti alla clindamicina.

La prevalenza di resistenza acquisita può variare geograficamente e con il tempo per gli organismi selezionati. È auspicabile che ci siano informazioni locali sulla resistenza.

Effetti farmacodinamici

Isotretinoina

L'attività farmacologica della isotretinoina non è stata completamente chiarita.

L'isotretinoina si lega ai 3 recettori dell'acido retinoico (RAR) alfa, beta e gamma con meno affinità e non è in grado di legarsi ai recettori dei retinoidi X (RXR) e l'acido retinoico recettore cellulare (CRABP).

Ci sono studi che mostrano un'attività simile alle azioni sistemiche quando somministrata per via topica.

L'inibizione della produzione di sebo indotta da isotretinoina per via locale è stata dimostrata sull'orecchio e negli organi laterali del criceto siriano.

L'applicazione di isotretinoina sull'orecchio per 15 giorni ha determinato una riduzione del 50% delle dimensioni delle ghiandole sebacee e l'applicazione sull'organo laterale ha prodotto una riduzione del 40%.

L'applicazione topica di isotretinoina ha determinato anche un effetto sulla differenziazione epidermica della cute del topo rhino. La riduzione delle

dimensioni dell'utricolo o di cisti superficiali che porta a follicoli di aspetto normale è stata una delle principali caratteristiche del trattamento con isotretinoina ed è stata sfruttata per quantificare gli effetti inibenti la cheratinizzazione dell'isotretinoina.

Eritromicina

L'esatto meccanismo attraverso il quale l'eritromicina riduce le lesioni di acne vulgaris non è completamente noto. Tuttavia, l'effetto sembra essere dovuto in parte alla attività antibatterica e anti-infiammatoria dell'eritromicina.

Isotrexin è efficace per il trattamento sia delle lesioni infiammatorie che non infiammatorie.

La componente isotretinoina tratta la fase comedonica dell'affezione, mentre l'eritromicina è efficace nel trattamento delle forme di acne volgare moderatamente infiammatoria.

Gli studi clinici

La sicurezza e l'efficacia di Isotrexin (applicato due volte al giorno) sono stati valutati in 12 settimane, in doppio cieco, randomizzato, controllato con placebo, a gruppi paralleli in 161 pazienti di età compresa tra 16-32 anni, con lieve a moderata di acne vulgaris. Isotrexin è stato confrontato con un eritromicina 2% gel, isotretinoina 0,05% gel e un gel placebo. L'efficacia è stata valutata mediante il confronto tra i gruppi del numero totale delle lesioni, il numero totale di lesioni infiammatorie, il numero totale di lesioni non infiammatorie, acne gravità di grado, i punteggi del cambiamento globale (valutazione dello sperimentatore) e la valutazione di auto-valutazione del paziente della propria condizione. Una sintesi dei principali risultati sono presentati nella tabella seguente.

Cambiamenti dal basale alla Settimana 12 nella Conta delle Lesioni e nel Grado di severità dell'Acne

	Isotrexin (N=40)	Erithromicina (2%) (N=41)	Isotretinoina (0.05%) (N=40)	Placebo (N=40)
Lesioni infiammatorie				
Riduzione media dal basale	-16,3	-10,9	-8,1	-6,9
±DS	22,9	12,4	16,2	20,0
Valore di P rispetto a Isotrexin		0,213	0,060	0,032
Lesioni non-infiammatorie				
Riduzione media dal basale	-18,9	-13,2	-16,9	-6,4
±DS	26,5	19,5	26,8	23,4
Valore di P rispetto a Isotrexin		0,323	0,727	0,031

Totale lesioni (infiammatorie e non-infiammatorie)				
Riduzione media dal basale	-35,2	-24,0	-25,0	-13,4
±DS	45,1	25,3	33,7	36,6
Valore di P rispetto a Isotrexin		0,190	0,232	0,012
Grado di severità dell'acne				
Riduzione media dal basale	-0,31	-0,20	-0,17	-0,23
±DS	0,37	0,22	0,32	0,28
Valore di P rispetto a Isotrexin		0,144	0,054	0,223

Tutti i test statistici sono stati a 2 code ed eseguiti al livello 5% di significatività ($p = 0,05$).

L'analisi della varianza è stata utilizzata per confrontare i 4 gruppi di trattamento per le modifiche della settimana 4, 8 e 12 rispetto al basale.

Isotrexin ha dato il più grande miglioramento per tutte le valutazioni dell'acne alla settimana 12. Isotrexin ha ridotto le lesioni totali medie (infiammatorie e non-infiammatorie) in modo significativo ($p < 0,05$) rispetto al placebo.

5.2 Proprietà Farmacocinetiche

Assorbimento

L'assorbimento percutaneo di isotretinoina ed eritromicina da ISOTREXIN è trascurabile.

In uno studio di massimizzazione dell'assorbimento dei due componenti da ISOTREXIN in pazienti affetti da acne diffusa, i livelli plasmatici di isotretinoina si sono dimostrati essere solo poco superiori ai valori basali (l'isotretinoina è infatti normalmente presente nel plasma umano). I livelli si sono mantenuti al di sotto di 5 ng/ml e non sono aumentati in presenza di eritromicina quando confrontati all'applicazione di sola isotretinoina.

I livelli di eritromicina non sono stati determinabili.

Nelle condizioni d'uso normale in pazienti acneici l'assorbimento percutaneo dei componenti attivi è stato trascurabile.

Distribuzione

Non vi è alcuna prova che i componenti attivi vengano in alcuna misura assorbiti dopo essere stati applicati sulla pelle .

Isotretinoina

Isotretinoina sistemica (orale) è legata alle proteine plasmatiche più del 99,9 %, principalmente all'albumina .

Eritromicina

Eritromicina sistemica (orale) è legata alle proteine plasmatiche per circa

il 65%, principalmente all'alfa 1 glicoproteina acida (circa il 55 %).

Metabolismo

Isotretinoina

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

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

Eritromicina

Non esistono dati relativi all'eventuale metabolismo dell'eritromicina sulla pelle .

Dopo somministrazione sistemica (orale), eritromicina è inattivata nel fegato attraverso demetilazione del gruppo d-desosamine, una reazione catalizzata dal citocromo P450 IIA .

Eliminazione

Isotretinoina

A seguito di somministrazione sistemica (orale) di una dose di 80 mg di ¹⁴C - isotretinoina , la radioattività nel sangue è diminuita con una emivita di 90 ore. I metaboliti di isotretinoina e di eventuali coniugati sono definitivamente eliminati nelle feci e nelle urine in quantità simili (per un totale del 65% al 83 %) .

Eritromicina

Nel caso in cui piccole quantità di eritromicina siano assorbite, verranno ossidate ed escrete nella bile o nelle urine, rispettivamente.

5.3 Dati preclinici sulla sicurezza

Isotretinoina ed eritromicina, componenti attivi dell'ISOTREXIN, sono sostanze di uso consolidato, presenti nelle farmacopee che sono regolarmente impiegate nel trattamento topico e sistemico dell'acne volgare. Non sono stati condotti studi preclinici di tollerabilità con ISOTREXIN poiché sono stati eseguiti in gran numero studi tossicologici con isotretinoina ed eritromicina e con le rispettive formulazioni per uso topico. Uno studio mediante *Patch Test* sull'uomo per la determinazione del potere irritante ha dimostrato che l'applicazione dell'associazione era confrontabile con l'applicazione dei singoli componenti con un potenziale di irritazione accettabilmente basso.

Cancerogenesi / mutagenesi

Isotretinoina

In uno studio di cancerogenicità nei ratti Fischer 344 trattati con

isotretinoina per via orale fino a 32 mg / kg / die, c'è stato un aumento dell'incidenza di feocromocitomi relativi ai controlli in entrambi i sessi a 32 mg / kg / die e nei maschi a 8 mg / kg / die .

Dato l'alto tasso di frequenza spontanea di insorgenza di feocromocitoma nei ratti Fischer 344, la rilevanza di questo tumore per gli esseri umani è incerta.

Studi nei topi glabri suggeriscono che l'esposizione cutanea concomitante di isotretinoina a dosi fino a 500 mg / kg può aumentare il potenziale oncogeno di irradiazione UV. L'importanza di questi studi per l'uomo non è chiara .

Il potenziale mutageno di isotretinoina è stata valutata nel test di Ames con e senza attivazione metabolica S9 e nella cella di polmone di criceto cinese per le aberrazioni cromosomiche, entrambi negativi .

Eritromicina

Studi di cancerogenicità nei topi e ratti con la somministrazione alimentare di eritromicina stearato non hanno mostrato evidenza di cancerogenicità .

Eritromicina stearato non è risultata mutagena in un test di mutagenicità batterica (*Salmonella typhimurium*) in presenza e in assenza di attivazione metabolica, e non è risultata genotossica in un test di aberrazione cromosomica e un saggio di scambio di cromatidi fratelli in cellule ovariche di criceto cinese, in presenza e in assenza di attivazione metabolica. Un piccolo aumento della frequenza di mutazione di dubbia rilevanza biologica è stata osservata nel topo nel saggio cellulare L5178Y del linfoma in assenza di attivazione metabolica .

Tossicologia riproduttiva

Fertilità

Isotretinoina

Nei ratti, a dosi orali di isotretinoina fino a 32 mg / kg / die, non sono stati osservati effetti nocivi sulla funzione gonadica, la fertilità , tasso di concepimento , la gestazione e il parto.

Nei cani, è stata osservata atrofia testicolare dopo circa 30 settimane a livelli di dose di isotretinoina di 20 o 60 mg / kg / die. Tuttavia, in studi su uomini che hanno ricevuto isotretinoina orale, sono stati osservati sui parametri seminali effetti significativi.

Eritromicina

Non esistono dati sull'effetto di eritromicina topica sulla fertilità .

Gravidanza

Isotretinoina

L'uso sistemico di isotretinoina è stato associato con teratogenicità nell'uomo. Tuttavia, studi riproduttivi condotti su coniglio, utilizzando isotretinoina gel a livello topico con applicazioni di dosi 10 - 60 volte quelle utilizzate nell'uomo, non hanno prodotto 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 embriofetale per altre vie di somministrazione .

In uno studio, dosi topiche di una soluzione di etanolo allo 0,1%, dato ai ratti Wistar durante giorni di gestazione (GDS) 6-16, non sono state tollerate a 10 mg / kg / die , causando una grave tossicità materna locale e sistemica. Nati da madri che ricevono 5 mg / kg pesano significativamente meno rispetto ai controlli. La tossicità materna (aumento di peso ridotto e consumo di cibo) era evidente anche a dosi di 2,5 mg / kg / giorno o più . Un significativo aumento nella formazione di costole soprannumerarie è stata osservata a questa dose, un risultato questo che in seguito si è pensato sia aspecifico o trasmesso dalla madre.

La somministrazione topica di tretinoina alla dose di 10,5 mg / kg / die per 3 giorni sulla pelle intatta di criceti nei GDS 7 , 8 , e 9 ha provocato eritema e / o iperplasia epidermica al sito di applicazione, ma non ha causato una significativa risposta teratogena.

La somministrazione topica di 5 g allo 0,05 % di unguento di tretinoina (corrispondente ad una dose di circa 10 mg / kg) sul dorso rasato di ratti gravide al GD 12 ha portato anomalie in alcuni modelli specifici di retinoidi (omero corto il 9 %, il radio piegato 6%, costole ondulate 80%). Questa dose è stata ~ 100 volte quella prevista nell'uomo.

Eritromicina

Non esistono dati sull'effetto di eritromicina topica sullo sviluppo embrio-fetale .

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Butilidrossitoluene (BHT),
Idrossipropilcellulosa,
Etanolo anidro

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

18 mesi

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 25 °C

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 di cartone.

Confezioni: 5, 6, 15, 25, 30, 40 e 50 g.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Vedere paragrafo 4.2

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL' IMMISSIONE IN COMMERCIO

Stiefel Laboratories (Ireland) Ltd - Finisklin Business Park - Sligo - Irlanda
Rappresentante legale e di vendita: GlaxoSmithKline S.p.A. - Via A.
Fleming, 2 - Verona_

**8. NUMERO DI AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
ISOTREXIN**

ISOTREXIN 30 g, AIC n. 034284012
ISOTREXIN 6 g, AIC n. 034284024

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

marzo 1997/marzo 2010

10. DATA DELLA REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco