

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

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

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

**ISORIAN 10 mg, capsule molli**

**ISORIAN 20 mg, capsule molli**

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

**ISORIAN 10 mg, capsule molli**

Ogni capsula molle contiene 10 mg di isotretinoina.

Eccipiente con effetti noti:

104,2 mg di Olio di semi di soia raffinato per ogni capsula molle.

Per un elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

**ISORIAN 20 mg, capsule molli**

Ogni capsula molle contiene 20 mg di isotretinoina.

Eccipiente con effetti noti:

208,4 mg di Olio di semi di soia raffinato per ogni capsula molle.

Per un elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Capsule molli.

Ogni capsula da 10 mg presenta un involucro di gelatina rosso/marrone con un contenuto di un brillante giallo/arancio e riporta su un lato la stampa con il logo "I 10".

Ogni capsula da 20 mg presenta un involucro di gelatina bicolore opaco rosso/marrone e crema con un contenuto di un brillante giallo/arancio e riporta su un lato la stampa con il logo "I 20".

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Forme gravi di acne (quali acne nodulare e conglobata o acne a rischio di cicatrici permanenti) resistenti ad adeguati cicli di terapia standard con antibatterici sistemici e trattamento topico.

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

L'isotretinoina deve essere prescritta soltanto da parte o sotto la supervisione di medici esperti nell'uso di retinoidi per via sistemica per il trattamento dell'acne grave e pienamente consapevoli dei rischi della terapia con isotretinoina e dei controlli richiesti.

## **Posologia**

*Adulti inclusi adolescenti ed anziani:*

La terapia con isotretinoina deve essere iniziata con un dosaggio giornaliero di 0,5 mg/Kg.

La risposta terapeutica all'isotretinoina ed alcuni degli eventi avversi sono correlati al dosaggio e differiscono tra pazienti. Quindi è necessario un aggiustamento individuale della dose durante la terapia. Per la maggior parte dei pazienti il dosaggio giornaliero varia tra 0,5-1,0 mg/Kg.

La remissione prolungata nel tempo e l'incidenza di ricadute sono più strettamente correlate alla dose totale somministrata che alla durata del trattamento o alla dose giornaliera. È stato dimostrato che non ci si deve aspettare nessun sostanziale beneficio addizionale da un trattamento con un dosaggio cumulativo superiore a 120-150 mg/Kg. La durata del trattamento dipenderà dal dosaggio giornaliero individuale. Un ciclo di trattamento di 16-24 settimane è generalmente sufficiente per ottenere una remissione.

Nella maggioranza dei pazienti, la scomparsa completa dell'acne si ottiene con un singolo ciclo di trattamento. Nel caso di una ricaduta evidente può essere presa in considerazione l'opportunità di un ulteriore ciclo di terapia con isotretinoina utilizzando la stessa dose giornaliera e lo stesso dosaggio cumulativo. Poiché un ulteriore miglioramento dell'acne può essere osservato fino ad 8 settimane dopo l'interruzione del trattamento, non si deve prendere in considerazione un ulteriore ciclo di terapia finché non sia trascorso almeno tale periodo.

### **Pazienti con insufficienza renale grave**

Nei pazienti con insufficienza renale grave il trattamento dovrà essere iniziato ad un dosaggio inferiore (per esempio 10 mg/die). La dose dovrà poi essere aumentata fino a 1 mg/Kg/die o fino al dosaggio massimo tollerato dal paziente (vedere paragrafo 4.4 "Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego").

### **Pazienti con intolleranze**

Nei pazienti che presentano grave intolleranza al dosaggio raccomandato, il trattamento può essere continuato ad un dosaggio inferiore, con la conseguenza di una maggiore durata della terapia e di un rischio di recidiva più alto. Al fine di ottenere la massima efficacia possibile in questi pazienti, la somministrazione deve essere di norma continuata con il massimo dosaggio tollerato.

### ***Popolazione pediatrica***

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

## **Modo di somministrazione**

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

### 4.3 Controindicazioni

L'isotretinoina è controindicata nelle donne in gravidanza o durante l'allattamento al seno (vedere paragrafo 4.6 "Gravidanza ed allattamento").

L'isotretinoina è controindicata nelle donne in età fertile a meno che non siano soddisfatte tutte le condizioni previste dal Programma di Prevenzione della Gravidanza (vedere paragrafo 4.4 "Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego").

L'isotretinoina è controindicata anche in pazienti:

- Con ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1
- Con insufficienza epatica
- Con valori eccessivamente elevati di lipidi nel sangue
- Con ipervitaminosi A
- Con allergia all'olio di arachidi o di semi di soia, poiché ISORIAC contiene olio di semi di soia
- In trattamento concomitante con tetracicline (vedere paragrafo 4.5 "Interazione con altri medicinali ed altre forme di interazione")
- Che assumono vitamina A
- Che assumono altri retinoidi (acitretina, alitretinoina).

### 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

#### Effetti teratogeni

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

**ISORIAC è assolutamente controindicato in:**

**- donne in gravidanza**

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

### Programma di Prevenzione della Gravidanza

Questo medicinale è TERATOGENO.

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

- La paziente soffre di acne grave (quale acne nodulare o conglobata o acne a rischio di cicatrici permanenti) resistente ad adeguati cicli di terapia standard con antibatterici sistemici e trattamento topico (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 una efficace contraccezione.
- Sia informata e comprendi le potenziali conseguenze di una gravidanza e la necessità di consulto medico tempestivo in caso di rischio di gravidanza o se dovesse essere incinta.
- 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 associate 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 dei 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.

### **Contracezione**

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

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

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

### **Test di gravidanza**

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

#### Prima dell'inizio della terapia:

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

#### Visite di controllo

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

#### Termine del trattamento

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

### **Restrizioni della prescrizione e della dispensazione**

La prescrizione di ISORIAC 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 ISORIAC 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.

La dispensazione di isotretinoina deve avvenire al massimo entro 7 giorni dalla prescrizione.

### **Pazienti di sesso maschile**

I dati disponibili suggeriscono che il livello di esposizione materna dal liquido seminale di alcuni pazienti che hanno ricevuto ISORIAC non sia tale da essere associato agli effetti teratogeni di ISORIAC.

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

### **Materiale educativo**

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

È stata osservata, occasionalmente, un'esacerbazione acuta dell'acne durante il periodo iniziale, ma questa regredisce con la prosecuzione del trattamento, generalmente entro 7-10 giorni, e solitamente non richiede aggiustamenti del dosaggio.

L'esposizione a luce solare intensa o a raggi UV deve essere evitata. Se necessario, deve essere utilizzato un prodotto con un alto fattore di protezione, di almeno 15 SPF.

La dermoabrasione chimica aggressiva ed il trattamento cutaneo con il laser devono essere evitati nei pazienti trattati con isotretinoina per un periodo di 5-6 mesi dopo il termine della terapia a causa del rischio di cicatrici ipertrofiche in aree atipiche e più raramente di iper- o ipopigmentazione post infiammatoria nelle aree trattate. Deve essere evitata la depilazione con ceretta nei pazienti trattati con isotretinoina per un periodo di almeno 6 mesi dopo il trattamento a causa del rischio di stripping epidermico.

La somministrazione concomitante di isotretinoina e cheratolitici ad uso topico o agenti esfolianti anti-acne deve essere evitata perché può aumentare l'irritazione locale.

Si deve consigliare ai pazienti di utilizzare un unguento o una crema idratante per la pelle e un emolliente per le labbra dall'inizio del trattamento poiché l'isotretinoina è verosimilmente causa di secchezza della pelle e delle labbra.

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

### **Patologie dell'occhio**

Secchezza degli occhi, opacità corneale, diminuzione della visione notturna e cheratite si risolvono solitamente dopo l'interruzione della terapia. La secchezza degli occhi può essere ridotta mediante applicazione di un unguento oculare lubrificante o mediante l'applicazione di lacrime artificiali. Può verificarsi intolleranza alle lenti a contatto, per cui può essere necessario che il paziente indossi occhiali durante il trattamento.

Sono stati riportati anche casi di riduzione della visione notturna e l'insorgenza in alcuni pazienti è stata improvvisa (vedere paragrafo 4.7 "Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari"). Pazienti che riferiscono di avere disturbi visivi devono essere indirizzati ad una valutazione da parte di un oculista. Può essere necessaria l'interruzione del trattamento con isotretinoina.

### **Patologie del sistema muscolo scheletrico e del tessuto connettivo**

Sono stati riportati casi di mialgia, artralgia ed incremento dei valori della creatinfosfochinasi

sierica in pazienti trattati con isotretinoina, particolarmente in quelli che intraprendono un'intensa attività fisica (vedere paragrafo 4.8 "Effetti indesiderati").

Alterazioni a carico delle ossa compresa la chiusura prematura delle epifisi, l'iperostosi e la calcificazione di tendini e di legamenti, si sono verificati dopo diversi anni di somministrazione di dosaggi molto elevati per il trattamento di disturbi della cheratinizzazione. In questi pazienti il dosaggio, la durata del trattamento e la dose totale cumulativa solitamente sono stati molto più elevati di quelli raccomandati per il trattamento dell'acne.

### **Ipertensione endocranica benigna**

Sono stati segnalati casi di ipertensione endocranica benigna, alcuni dei quali correlati all'uso concomitante di tetracicline (vedere paragrafi 4.3 "Controindicazioni" e 4.5 "Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione"). Segni e sintomi di ipertensione endocranica benigna comprendono cefalea, nausea e vomito, disturbi della vista e papilledema. I pazienti che sviluppano ipertensione endocranica benigna devono immediatamente interrompere l'isotretinoina.

### **Patologie epatobiliari**

Gli enzimi epatici devono essere controllati prima del trattamento, 1 mese dopo l'inizio del trattamento, e successivamente ad intervalli di 3 mesi, a meno che non sia clinicamente indicato un controllo più frequente. Sono stati riportati casi di aumenti transitori e reversibili delle transaminasi epatiche. In molti casi queste variazioni sono rimaste entro i valori normali e sono poi ritornate ai livelli di base durante il trattamento. Comunque, nel caso di un aumento clinicamente rilevante e persistente dei livelli delle transaminasi, deve essere presa in considerazione una riduzione del dosaggio o l'interruzione del trattamento.

### **Insufficienza renale**

L'insufficienza renale e la compromissione renale non alterano la farmacocinetica dell'isotretinoina. Quindi l'isotretinoina può essere somministrata a pazienti affetti da insufficienza renale. Comunque, si raccomanda che i pazienti all'inizio siano trattati con un basso dosaggio e siano portati poi fino al massimo dosaggio tollerato (vedere paragrafo 4.2 "Posologia e modo di somministrazione").

### **Metabolismo lipidico**

I lipidi sierici (valori a digiuno) devono essere controllati prima del trattamento, 1 mese dopo l'inizio del trattamento, e successivamente ad intervalli di 3 mesi, a meno che non sia clinicamente indicato un controllo più frequente. Elevati valori di lipidi sierici generalmente tornano normali con la riduzione del dosaggio o con l'interruzione del trattamento e possono anche rispondere a misure dietetiche.

L'isotretinoina è stata associata ad un aumento dei valori dei trigliceridi nel plasma. L'isotretinoina deve essere interrotta se l'ipertrigliceridemia non può essere mantenuta entro un valore accettabile o se si presentano sintomi di pancreatite (vedere paragrafo 4.8 "Effetti indesiderati"). I valori superiori a 800 mg/dL o a 9 mmol/L sono talvolta correlati a pancreatite acuta, che può risultare fatale.

### **Patologie gastrointestinali**



L'isotretinoina è stata associata a stati infiammatori intestinali (inclusa ileite regionale) in pazienti senza precedenti di disturbi intestinali. I pazienti che manifestino casi di diarrea grave (emorragica) devono interrompere immediatamente l'assunzione di isotretinoina.

### **Reazioni allergiche**

Reazioni anafilattiche sono state segnalate raramente, in alcuni casi dopo una precedente esposizione topica ai retinoidi. Le reazioni allergiche cutanee sono state riportate di rado. Sono stati riportati casi gravi di vasculite allergica, spesso con porpora (contusioni e macchie rosse) delle estremità e sono stati segnalati casi di interessamento extracutaneo. Le reazioni allergiche gravi richiedono la sospensione del trattamento ed un attento monitoraggio.

### **Pazienti ad alto rischio**

Nei pazienti affetti da diabete, obesità, alcolismo o disturbi del metabolismo lipidico che devono sottoporsi al trattamento con isotretinoina sono necessari controlli più frequenti dei livelli di lipidi nel siero e/o del glucosio nel sangue. Durante la terapia con isotretinoina sono stati riportati casi di aumento dei valori di glicemia a digiuno e sono stati diagnosticati nuovi casi di diabete.

## **4.5 Interazione con altri medicinali ed altre forme di interazione**

Associazioni controindicate:

- + Vitamina A, a causa del rischio di sviluppare ipervitaminosi A
- + Altri retinoidi (acitretina, alitretinoina), a causa del rischio di sviluppare ipervitaminosi A
- + Cicline

Sono stati riportati casi di ipertensione endocranica con l'uso concomitante di isotretinoina e tetracicline. Di conseguenza devono essere evitati trattamenti concomitanti con tetracicline (vedere paragrafo 4.3 "Controindicazioni" e paragrafo 4.4 "Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego").

La somministrazione concomitante di isotretinoina e cheratolitici ad uso topico o agenti esfolianti anti-acne deve essere evitata perché può aumentare l'irritazione locale.

## **4.6 Fertilità, gravidanza ed allattamento**

### Gravidanza

**La gravidanza è una controindicazione assoluta al trattamento con isotretinoina (vedere paragrafo 4.3 "Controindicazioni"). Se una gravidanza dovesse verificarsi, nonostante queste precauzioni, durante il trattamento con isotretinoina o nel mese successivo, esiste un forte rischio di malformazioni molto gravi e serie del feto.**

Le malformazioni fetali associate all'esposizione all'isotretinoina includono malformazioni del sistema nervoso centrale (idrocefalo, malformazioni/anomalie cerebellari, microcefalia), dismorfismo facciale, palatoschisi, anomalie dell'orecchio esterno (assenza dell'orecchio esterno, riduzione o assenza dei canali uditivi esterni), anomalie oculari (microftalmia), anomalie cardiovascolari (malformazioni del cono-tronco quali tetralogia di Fallot,

trasposizione dei grossi vasi, difetti del setto), anomalie del timo e delle paratiroidi. Vi è anche un aumento dell'incidenza di aborti spontanei.

Se si verifica una gravidanza in una donna trattata con isotretinoina, il trattamento deve essere interrotto e la paziente deve essere indirizzata ad un medico specialista o con esperienza in teratologia per valutazioni e suggerimenti.

#### Donne in età fertile / Contraccezione

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 (vedere paragrafo 4.4).

#### Allattamento:

Isotretinoina è altamente lipofila quindi il passaggio di isotretinoina nel latte umano è molto probabile. A causa della potenzialità di effetti indesiderati nella madre e nel bambino esposto attraverso il latte, l'uso di isotretinoina è controindicato nelle madri che allattano.

#### Fertilità:

L'isotretinoina, a dosaggi terapeutici, non ha effetti sul numero, sulla motilità e sulla morfologia degli spermatozoi e non compromette né la formazione né lo sviluppo dell'embrione che si forma a partire da spermatozoi di uomini trattati con isotretinoina.

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

Si sono verificati diversi casi di diminuzione della visione notturna durante la terapia con isotretinoina ed in rare occasioni questi si sono protratti dopo la terapia (vedere paragrafo 4.4 "Avvertenze speciali e precauzioni di impiego" e paragrafo 4.8 "Effetti indesiderati"). Poiché in alcuni pazienti l'insorgenza di tale effetto è stata improvvisa, i pazienti devono essere informati di questa potenziale evenienza e si deve raccomandare di prestare particolare attenzione durante la guida o l'uso di macchinari.

Sonnolenza, vertigini e disturbi della vista sono stati riscontrati molto raramente. I pazienti devono essere avvisati che nel caso manifestassero tali effetti, non devono guidare, utilizzare macchinari ed evitare qualsiasi attività che possa mettere a rischio loro stessi e altre persone.

### **4.8 Effetti indesiderati**

#### Riassunto del Profilo di Sicurezza

I seguenti sintomi sono gli effetti indesiderati legati all'uso di isotretinoina riportati più comunemente: secchezza delle mucose, per esempio delle labbra (cheilite), della mucosa nasale (epistassi), degli occhi (congiuntivite), secchezza della pelle. Alcuni degli effetti indesiderati associati all'uso di isotretinoina sono correlati al dosaggio. Gli effetti indesiderati

sono generalmente reversibili alla riduzione del dosaggio o all'interruzione del trattamento, tuttavia alcuni possono persistere anche dopo l'interruzione del trattamento.

#### Elenco tabellare delle reazioni avverse

Le reazioni avverse sono classificate ed elencate di seguito secondo la classificazione per Sistemi ed Organi MedDRA e la frequenza. La frequenza è definita usando la seguente convenzione, di seguito riportata come: molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune ( $\geq 1/100$ ,  $<1/10$ ); non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $<1/100$ ), raro ( $\geq 1/10.000$  a  $<1/1.000$ ), molto raro ( $<1/10.000$ ) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

<b><u>Infezioni:</u></b> Molto Raro	Infezioni batteriche da Gram positivi (a carico delle mucose della cute)
<b><u>Patologie del sistema emolinfopoietico:</u></b> Molto comune	Anemia, Aumento della velocità di eritrosedimentazione, Trombocitopenia, Trombocitosi
Comune	Neutropenia
Molto Raro	Linfoadenopatia
<b><u>Disturbi del sistema immunitario:</u></b> Raro	Reazione allergica cutanea, Reazioni anafilattiche, Ipersensibilità
<b><u>Disturbi del metabolismo e della nutrizione:</u></b> Molto Raro	Diabete mellito, Iperuricemia
<b><u>Disturbi psichiatrici:</u></b> Raro	Depressione, Peggioramento della depressione, Tendenze aggressive, Ansia, Cambi dell'umore
Molto Raro	Suicidio, Tentativo di Suicidio, Ideazione suicidaria, Disturbi psicotici, Comportamento anomalo,
<b><u>Patologie del sistema nervoso:</u></b> Comune	Cefalea
Molto Raro	Ipertensione endocranica benigna, Convulsioni, Sonnolenza, Capogiri
<b><u>Patologie dell'occhio:</u></b> Molto comune	Blefarite, Congiuntivite, Secchezza oculare, Irritazione oculare
Molto Raro	Disturbi visivi, Visione offuscata, Cataratta, Daltonismo (deficit nella visione dei colori), Intolleranza alle lenti a contatto, Opacità corneale, Diminuzione della visione notturna, Cheratite, Papilledema (quale sintomo di ipertensione endocranica benigna), Fotofobia
<b><u>Patologie dell'orecchio e del labirinto:</u></b> Molto Raro	Compromissione dell'udito
<b><u>Patologie vascolari:</u></b> Molto Raro	Vasculite (per esempio granulomatosi di Wegener, vasculite

	allergica)
<b><u>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche:</u></b> Comune  Molto Raro	Epistassi, Secchezza del naso, Nasofaringite  Broncospasmo (particolarmente in pazienti con asma), Raucedine
<b><u>Patologie gastrointestinali:</u></b> Molto Raro	Colite, Ileite, Secchezza della gola, Emorragia gastrointestinale, Diarrea emorragica e malattia infiammatoria intestinale, Nausea, Pancreatite (vedere paragrafo 4.4 "Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego")
<b><u>Patologie epatobiliari:</u></b> Molto comune  Molto Raro	Aumento delle transaminasi (vedere paragrafo 4.4 "Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego")  Epatite
<b><u>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:</u></b> Molto comune  Raro  Molto Raro  Non nota	Cheilite, Dermatite, Secchezza della pelle, Esfoliazione localizzata, Prurito, Eruzione cutanea eritematosa, Fragilità della pelle (rischio di trauma da sfregamento)  Alopecia  Acne fulminante, Aggravamento dell'acne (riacutizzazione), Eritema (facciale), Esantema, Disturbi a carico dei capelli, Irsutismo, Distrofia delle unghie, Paronichia, Reazioni di fotosensibilità, Granuloma piogenico, Iperpigmentazione della pelle, Aumento della sudorazione  Eritema multiforme, Sindrome di Stevens-Johnson, Necrolisi epidermica tossica
<b><u>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo:</u></b> Molto comune  Molto Raro	Artralgia, Mialgia, Dolori alla schiena (particolarmente in pazienti adolescenti)  Artrite, Calcinosi (calcificazione dei legamenti e dei tendini), Fusione prematura delle epifisi, Esostosi, Iperostosi, Riduzione della densità ossea, Tendinite, Rabbdomiolisi
<b><u>Patologie renali e urinarie:</u></b> Molto Raro	Glomerulonefrite
<b><u>Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella</u></b> Non nota	Disfunzione sessuale, tra cui disfunzione erettile e calo della libido

	Ginecomastia
<b><u>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione:</u></b> Molto Raro	(Aumento della formazione di) Tessuto di granulazione, Malessere
<b><u>Esami diagnostici:</u></b> Molto comune  Comune  Molto Raro	Aumento dei trigliceridi nel sangue, Diminuzione delle HDL,  Aumento del colesterolo nel sangue, Aumento del glucosio nel sangue, Ematuria, Proteinuria,  Aumento della creatinfosfochinasi nel sangue

*L'incidenza degli eventi avversi è stata calcolata sull'insieme degli studi clinici comprendenti 824 pazienti e sulla base dei dati di post-commercializzazione.*

#### 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 <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

#### **4.9 Sovradosaggio**

L'isotretinoina è un derivato della vitamina A. Benché la tossicità acuta dell'isotretinoina sia bassa, in caso di sovradosaggio accidentale si possono manifestare sintomi di ipervitaminosi A. I sintomi 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 tali sintomi siano reversibili e diminuiscano senza necessità di trattamento.

### **5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE**

#### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Gruppo farmacoterapeutico: preparazione anti-acne per uso sistemico

codice ATC: D10BA01

#### **Meccanismo di azione**

L'isotretinoina è uno stereoisomero dell'acido all-trans retinoico (tretinoina). L'esatto meccanismo di azione dell'isotretinoina non è stato ancora chiarito in dettaglio, ma è stato dimostrato che il miglioramento osservato nel quadro clinico dell'acne di forma grave è associato alla soppressione dell'attività delle ghiandole sebacee e ad una riduzione delle dimensioni delle ghiandole stesse, istologicamente dimostrata. Inoltre, è stato dimostrato un effetto antinfiammatorio dell'isotretinoina a livello del derma.

#### **Efficacia**

L'ipercherneificazione del rivestimento epiteliale dell'unità pilo-sebacea provoca un distacco dei corneociti all'interno del dotto ed il suo blocco da parte della cheratina e dell'eccesso di

sebo. Questo è seguito dalla formazione di un comedone e, alla fine, da lesioni infiammatorie. L'isotretinoina inibisce la proliferazione dei sebociti e sembra agire sull'acne ripristinando il normale processo di differenziazione. Il sebo è il principale substrato per lo sviluppo di *Propionibacterium acnes* cosicché la produzione ridotta di sebo inibisce la colonizzazione batterica del dotto.

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

### Assorbimento

L'assorbimento dell'isotretinoina attraverso il tratto gastrointestinale è variabile e lineare rispetto alla dose nel range terapeutico. La biodisponibilità assoluta dell'isotretinoina non è stata determinata poiché il composto non è disponibile sotto forma di preparato per uso endovenoso umano, ma l'estrapolazione dei dati ricavati da studi condotti nei cani suggeriscono una biodisponibilità sistemica abbastanza bassa e variabile. Quando l'isotretinoina viene assunta con il cibo, la biodisponibilità risulta doppia rispetto all'assunzione a digiuno.

### Distribuzione

L'isotretinoina si lega ampiamente alle proteine plasmatiche, soprattutto all'albumina (99,9%). Il volume di distribuzione dell'isotretinoina nella specie umana non è stato determinato poiché l'isotretinoina non è disponibile come preparazione endovenosa per uso umano. Nell'uomo esistono pochi dati sulla distribuzione dell'isotretinoina nei tessuti. Le concentrazioni dell'isotretinoina nell'epidermide sono soltanto la metà di quelle rilevate nel siero. Le concentrazioni dell'isotretinoina nel plasma sono circa 1,7 volte quelle di tutto il sangue a causa della scarsa penetrazione dell'isotretinoina nei globuli rossi.

### Biotrasformazione

Dopo somministrazione orale di isotretinoina, sono stati individuati nel plasma tre metaboliti principali: 4-ossi-isotretinoina, tretinoina (acido all-trans retinoico) e 4-ossi-tretinoina. Questi metaboliti hanno manifestato attività biologica in diversi test *in vitro*. In uno studio clinico è stato dimostrato che la 4-ossi-isotretinoina fornisce un contributo significativo all'attività dell'isotretinoina (riduzione nell'escrezione del sebo senza effetti sui livelli plasmatici di isotretinoina e tretinoina). Altri metaboliti minori comprendono i glucuronidi coniugati. Il principale metabolita è la 4-ossi-isotretinoina con concentrazioni plasmatiche allo stato stazionario, che sono 2,5 volte maggiori di quelli del composto precursore.

L'isotretinoina e la tretinoina (acido all-trans retinoico) vengono metabolizzati in maniera reversibile (interconvertiti) ed il metabolismo della tretinoina è pertanto legato a quello dell'isotretinoina. È stato stimato che il 20-30% di una dose di isotretinoina viene metabolizzato mediante isomerizzazione.

Il circolo enteroepatico può avere un ruolo significativo nella farmacocinetica dell'isotretinoina nell'uomo. Studi *in vitro* sul metabolismo hanno dimostrato che vari enzimi CYP sono coinvolti nel metabolismo dell'isotretinoina a 4-ossi-isotretinoina e tretinoina. Nessuna isoforma sembra avere un ruolo predominante. L'isotretinoina ed i suoi metaboliti non influenzano significativamente l'attività dei CYP.

### Eliminazione

Dopo somministrazione orale di isotretinoina radio-marcata, sono state ritrovate nelle urine e nelle feci all'incirca uguali frazioni della dose. In seguito a somministrazione orale di

isotretinoina, l'emivita di eliminazione terminale del prodotto non modificato in pazienti con acne ha un valore medio di 19 ore. L'emivita di eliminazione terminale di 4-ossi-isotretinoina è più lunga, con un valore medio di 29 ore.

L'isotretinoina è un retinoide fisiologico: le concentrazioni endogene di retinoidi si raggiungono entro circa due settimane dopo la fine della terapia con isotretinoina.

### **Farmacocinetica in popolazioni particolari**

Poiché l'isotretinoina è controindicata in pazienti con insufficienza epatica, le informazioni sulla cinetica dell'isotretinoina in tali popolazioni di pazienti sono limitate. L'insufficienza renale riduce significativamente la clearance plasmatica dell'isotretinoina o della 4-ossi-isotretinoina.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

#### *Tossicità acuta*

La tossicità orale acuta dell'isotretinoina è stata determinata in varie specie animali. La DL<sub>50</sub> è approssimativamente 2000 mg/kg nei conigli, approssimativamente 3000 mg/kg nei topi ed oltre 4000 mg/kg nei ratti.

#### *Tossicità cronica*

Uno studio a lungo termine della durata di 2 anni nei ratti (dosaggio di isotretinoina 2, 8 e 32 mg/kg/die) ha evidenziato perdita parziale di pelo ed elevati livelli plasmatici di trigliceridi nei gruppi trattati con il dosaggio più alto. Lo spettro degli effetti indesiderati dell'isotretinoina nei roditori assomiglia quindi a quello della vitamina A, ma non comprende la forte calcificazione dei tessuti e degli organi osservati con la vitamina A nel ratto. Le alterazioni a carico delle cellule del fegato osservata con la vitamina A non si verificano con l'isotretinoina.

Tutti gli effetti indesiderati da sindrome da ipervitaminosi A osservati sono regrediti spontaneamente dopo la sospensione dell'isotretinoina. Anche animali in scarse condizioni generali sono guariti quasi del tutto in 1-2 settimane.

#### *Teratogenicità*

Come altri derivati della vitamina A, negli esperimenti condotti negli animali, l'isotretinoina ha dimostrato di essere teratogena ed embriotossica.

A causa del potenziale teratogeno dell'isotretinoina, ci sono conseguenze terapeutiche per la somministrazione a donne in età fertile (vedere paragrafo 4.3 "Controindicazioni", paragrafo 4.4 "Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego" e paragrafo 4.6 "Gravidanza ed allattamento").

#### *Fertilità*

L'isotretinoina somministrata per via orale, nei ratti, a dosi fino a 32mg/Kg/d (cioè 5,3 volte la dose massima raccomandata nell'uomo) non ha fatto registrare eventi avversi a carico della funzione gonadica, della fertilità, della gestazione e del parto.

Nei cani, è stata evidenziata atrofia testicolare dopo trattamento con isotretinoina orale della durata di circa 30 settimane al dosaggio di 20 o 60 mg/kg/die (cioè rispettivamente 10- o 30- volte la dose massima raccomandata nell'uomo). In generale, vi era un'evidenza microscopica di sensibile depressione della spermatogenesi, tuttavia alcuni spermatozoi sono stati osservati in tutti i testicoli esaminati e in nessun caso sono stati osservati tubuli completamente atrofici.

Ciononostante, i dati preclinici avevano dimostrato di essere specie- dipendente e quindi ciò non è rilevante per gli uomini, la cui fertilità ha dimostrato di non essere influenzata dal trattamento con isotretinoina.

#### *Mutagenicità*

L'isotretinoina non ha dimostrato di essere mutagena né cancerogena rispettivamente nei test *in vitro* o *in vivo* negli animali.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Olio di semi di soia raffinato,  
Olio vegetale idrogenato,  
Cera d'api gialla.

**ISORIAN 20 mg:** composizione dell'involucro della capsula: gelatina, glicerolo, acqua depurata, ferro ossido rosso (E172), ferro ossido giallo (E172), Titanio diossido 25% (E171) in glicerolo

**ISORIAN 10 mg:** composizione dell'involucro della capsula: gelatina, glicerolo, acqua depurata, ferro ossido rosso (E172)

**Composizione dell'inchiostro nero:** alcool SDA 35, glicole propilenico, ferro ossido nero, polivinil acetato ftalato, acqua, alcool isopropilico, glicole polietilenico, 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 ai 25°C. Conservare nel contenitore originale. Tenere il contenitore ben chiuso per proteggere il medicinale dalla luce.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

28, 30, 50, 56 e 60 capsule molli in blister termoformato (PVC/PE/PVDC) sigillate con un foglio coprente di alluminio.



È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

#### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Al termine del trattamento i pazienti di sesso maschile e femminile devono consegnare le capsule non utilizzate al farmacista.

### **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

PIERRE FABRE ITALIA S.p.A.

Via G. Washington,70

20146 Milano - Italia

### **8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

10 mg capsule molli - 28 capsule in blister termoformato (PVC/PE/PVDC) sigillato con un foglio coprente di alluminio - AIC n. 037551013

10 mg capsule molli - 30 capsule in blister termoformato (PVC/PE/PVDC) sigillato con un foglio coprente di alluminio - AIC n. 037551025

10 mg capsule molli - 50 capsule in blister termoformato (PVC/PE/PVDC) sigillato con un foglio coprente di alluminio - AIC n. 037551037

10 mg capsule molli - 56 capsule in blister termoformato (PVC/PE/PVDC) sigillato con un foglio coprente di alluminio - AIC n. 037551049

10 mg capsule molli - 60 capsule in blister termoformato (PVC/PE/PVDC) sigillato con un foglio coprente di alluminio - AIC n. 037551052

20 mg capsule molli - 28 capsule in blister termoformato (PVC/PE/PVDC) sigillato con un foglio coprente di alluminio - AIC n. 037551064

20 mg capsule molli - 30 capsule in blister termoformato (PVC/PE/PVDC) sigillato con un foglio coprente di alluminio - AIC n. 037551076

20 mg capsule molli - 50 capsule in blister termoformato (PVC/PE/PVDC) sigillato con un foglio coprente di alluminio - AIC n. 037551088

20 mg capsule molli - 56 capsule in blister termoformato (PVC/PE/PVDC) sigillato con un foglio coprente di alluminio - AIC n. 037551090

20 mg capsule molli - 60 capsule in blister termoformato (PVC/PE/PVDC) sigillato con un foglio coprente di alluminio - AIC n. 037551102

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

Data della prima autorizzazione: 06 Ottobre2007

Data del rinnovo più recente: 28 dicembre 2006

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