

ALLEGATO I

**LISTA CON INDICAZIONE DI NOMI, FORMA FARMACEUTICA, DOSAGGI DEL
MEDICINALE, VIA DI SOMMINISTRAZIONE, RICHIEDENTE, TITOLARE
DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO, CONFEZIONE E
DIMENSIONI DELLE CONFEZIONI NEGLI STATI MEMBRI.**

<u>Stato Membro</u>	<u>Richiedente / Titolare</u>	<u>Nome di fantasia</u>	<u>Dosaggio</u>	<u>Forma Farmaceutica</u>	<u>Via di sommministrazione</u>	<u>Confezione</u>	<u>Dimensione confezione</u>
Austria	Autorizzazione Immissione in Commercio Schering Health Care Ltd The Brow, Burgess Hill, West Sussex, RH15 9NE, Regno Unito	Lurantal	10 mg	Capsule morbide	Orale	Blister	20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 112, 120, 168 e 180
		Lurantal	20 mg	Capsule morbide	Orale	Blister	20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 112, 120, 168 e 180
Belgio	Schering Health Care Ltd The Brow, Burgess Hill, West Sussex, RH15 9NE, Regno Unito	Lurantal	10 mg	Capsule morbide	Orale	Blister	20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 112, 120, 168 e 180
		Lurantal	20 mg	Capsule morbide	Orale	Blister	20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 112, 120, 168 e 180
Danimarca	Schering Health Care Ltd The Brow, Burgess Hill, West Sussex, RH15 9NE, Regno Unito	Scheritonin	10 mg	Capsule morbide	Orale	Blister	20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 112, 120, 168 e 180
		Scheritonin	20 mg	Capsule morbide	Orale	Blister	20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 112, 120, 168 e 180
Finlandia	Schering Health Care Ltd The Brow,	Lurantal	10 mg	Capsule morbide	Orale	Blister	20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 112, 120, 168 e 180

Francia	Burgess Hill, West Sussex, RH15 9NE, Regno Unito	Lurantal	20 mg	Capsule morbide	Orale	Blister	20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 112, 120, 168 e 180
	Schering Health Care Ltd	Scheritonin	10 mg	Capsule morbide	Orale	Blister	20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 112, 120, 168 e 180
	The Brow, Burgess Hill, West Sussex, RH15 9NE, Regno Unito	Scheritonin	20 mg	Capsule morbide	Orale	Blister	20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 112, 120, 168 e 180
Germania	Schering Health Care Ltd	Lurantal	10 mg	Capsule morbide	Orale	Blister	20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 112, 120, 168 e 180
	The Brow, Burgess Hill, West Sussex, RH15 9NE, Regno Unito	Lurantal	20 mg	Capsule morbide	Orale	Blister	20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 112, 120, 168 e 180
Grecia	Schering Health Care Ltd	Scheritonin	10 mg	Capsule morbide	Orale	Blister	20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 112, 120, 168 e 180
	The Brow, Burgess Hill, West Sussex, RH15 9NE, Regno Unito	Scheritonin	20 mg	Capsule morbide	Orale	Blister	20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 112, 120, 168 e 180
Irlanda	Schering Health Care Ltd	Scheritonin	5 mg	Capsule morbide	Orale	Blister	20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 112, 120, 168 e 180
	The Brow, Burgess Hill, West Sussex, RH15 9NE, Regno Unito	Scheritonin	10 mg	Capsule morbide	Orale	Blister	20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 112, 120, 168 e 180
		Scheritonin	20 mg	Capsule morbide	Orale	Blister	20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 112, 120, 168 e 180
Italia	Schering Health	Rexidal	20 mg	Capsule morbide	Orale	Blister	20, 28, 30, 50, 56, 112, 120, 168 e 180

Care Ltd
The Brow,
Burgess Hill,
West Sussex,
RH15 9NE,
Regno Unito

60, 84, 90, 100,
112, 120, 168 e 180

Lussemburgo

Schering Health
Care Ltd
The Brow,
Burgess Hill,
West Sussex,
RH15 9NE,
Regno Unito

Lurantal

10 mg

Capsule morbide

Orale

Blister

20, 28, 30, 50, 56,
60, 84, 90, 100,
112, 120, 168 e 180

Blister

20, 28, 30, 50, 56,
60, 84, 90, 100,
112, 120, 168 e 180

Paesi Bassi

Schering Health
Care Ltd
The Brow,
Burgess Hill,
West Sussex,
RH15 9NE,
Regno Unito

Lurantal

10 mg

Capsule morbide

Orale

Blister

20, 28, 30, 50, 56,
60, 84, 90, 100,
112, 120, 168 e 180

Blister

20, 28, 30, 50, 56,
60, 84, 90, 100,
112, 120, 168 e 180

Portogallo

Schering Health
Care Ltd
The Brow,
Burgess Hill,
West Sussex,
RH15 9NE,
Regno Unito

Scheritonin

10 mg

Capsule morbide

Orale

Blister

20, 28, 30, 50, 56,
60, 84, 90, 100,
112, 120, 168 e 180

Blister

20, 28, 30, 50, 56,
60, 84, 90, 100,
112, 120, 168 e 180

Spagna

Schering Health
Care Ltd
The Brow,
Burgess Hill,
West Sussex,
RH15 9NE,
Regno Unito

Trivane

10 mg

Capsule morbide

Orale

Blister

20, 28, 30, 50, 56,
60, 84, 90, 100,
112, 120, 168 e 180

Blister

20, 28, 30, 50, 56,
60, 84, 90, 100,
112, 120, 168 e 180

Regno Unito	Schering Health Care Ltd The Brow, Burgess Hill, West Sussex, RH15 9NE, Regno Unito	Isotretinoin	5 mg	Capsule morbide	Orale	Blister	20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 112, 120, 168 e 180
		Isotretinoin	10 mg	Capsule morbide	Orale	Blister	20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 112, 120, 168 e 180
		Isotretinoin	20 mg	Capsule morbide	Orale	Blister	20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 112, 120, 168 e 180

ALLEGATO II

CONCLUSIONI SCIENTIFICHE E MOTIVI DELLA MODIFICA DEL/I RIASSUNTO/I DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO PRESENTATI DALL'EMEA

CONCLUSIONI SCIENTIFICHE

RIASSUNTO GENERALE DELLA VALUTAZIONE SCIENTIFICA DI Isotretinoina / Lurantal / Trivane / Rexidal / Scheritonin (cfr. allegato I)

Isotretinoina (acido 13-cis-retinoico) è un composto retinoide derivato dalla vitamina A. L'isotretinoina viene usata per il trattamento sistemico dell'acne. Come tutti i retinoidi l'isotretinoina è controindicata in gravidanza perché teratogena (rischio di difetti congeniti).

A isotretinoina /lurantal / rexidal / scheritonina / trivane è stata concessa l'autorizzazione all'immissione in commercio nel Regno Unito, in quanto essenzialmente analoghi (generici) al medicinale originario Roaccutane della Roche. Prima della fine della procedura di mutuo riconoscimento in tutti gli Stati membri dell'UE (tranne la Svezia), la Francia ha presentato all'EMEA un deferimento ritenendo che il programma di prevenzione della gravidanza proposto nel riassunto delle caratteristiche del prodotto nella procedura di mutuo riconoscimento non sia accettabile e richiedendo delle modifiche in diverse sezioni di suddetto riassunto. Inoltre, la Francia non riteneva accettabili le segnalazioni PSUR quinquennali per l'isotretinoina.

In base ai motivi contenuti nell'atto di deferimento e alle domande del CPMP, il richiedente ha proposto un programma di prevenzione delle gravidanze e un riassunto delle caratteristiche del prodotto aggiornato.

- Aspetti relativi alla qualità

Non sono stati identificati problemi relativi alla qualità e sono state completate le caratteristiche farmaceutiche del riassunto delle caratteristiche del prodotto, tranne le sezioni che verranno introdotte a livello nazionale.

- Aspetti relativi all'efficacia

Durante la procedura è stata presentata la garanzia della bioequivalenza con il medicinale originario.

Se, da un lato, l'efficacia del prodotto è accertata, dall'altro lato è stata messa in dubbio la popolazione suscettibile di trattamento.

Il CPMP ha sottolineato che la giustificazione per una terapia di prima linea in caso di acne grave non si fondava su sperimentazioni cliniche formali, bensì su un parere clinico pubblicato. Considerando che le indicazioni dovrebbero riflettere il rapporto rischi/benefici dell'isotretinoina nella popolazione bersaglio, a fronte del rischio teratogeno e di altri gravi effetti indesiderati associati all'assunzione dell'isotretinoina, il CPMP ha raccomandato la seguente indicazione:

“Forme gravi di acne (per esempio, acne nodulare o conglobata ovvero acne con rischio di cicatrici permanenti) refrattarie a cicli adeguati di terapia standard con antibatterici sistemici e di terapia topica.”

Negli adulti la terapia con isotretinoina dovrebbe essere avviata con una dose di 0,5 mg/kg al giorno. La risposta terapeutica all'isotretinoina e taluni effetti avversi sono dose-dipendenti e variano da paziente a paziente. Ciò richiede adeguamenti del dosaggio personalizzati nel corso del trattamento. Per la gran parte dei pazienti la dose varia da 0,5 a 1,0 mg/kg al giorno. La remissione nel lungo termine e il tasso delle ricadute sono più intimamente correlati alla dose complessiva somministrata piuttosto che alla durata della terapia o alla dose giornaliera. È stato dimostrato che il beneficio aggiuntivo in caso di somministrazione di un dosaggio cumulativo di 120-150 mg/kg non è significativo. La durata della terapia dipende dalla dose giornaliera individuale. Un ciclo terapeutico di 16-24 settimane è sufficiente, in genere, a garantire la remissione.

- Aspetti relativi alla sicurezza

Il principale problema relativo alla sicurezza era quello di definire la raccomandazione nel riassunto delle caratteristiche del prodotto, al fine di garantire che le donne in età fertile non siano gravide al momento dell'avvio della terapia con isotretinoina e non inizino una gravidanza durante il trattamento

o perlomeno un mese dopo il termine dello stesso, in conformità con la proposta del richiedente di adozione di un programma di prevenzione della gravidanza.

A tale riguardo il CPMP ha tenuto conto di quanto segue:

- L'isotretinoina (formulazione orale) deve essere prescritta alle donne in età fertile soltanto se sottoposte a rigide misure di controllo atte a prevenire una gravidanza nell'ambito del programma di prevenzione della gravidanza del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio. La raccomandazione riguarda anche le donne non sessualmente attive, a meno che il medico prescrivente non ritenga, per ragioni convincenti, che non sussista rischio di gravidanza.
- L'isotretinoina è controindicata nelle donne fertili, a meno che non siano soddisfatte le seguenti condizioni:
 - La paziente è affetta da grave acne (per esempio, acne nodulare o conglobata o acne con rischio di cicatrici permanenti) refrattaria a cicli adeguati di terapia standard con antibatterici sistemici o di terapia topica.
 - La paziente è consapevole del rischio teratogeno.
 - La paziente comprende il bisogno di un rigoroso follow-up con cadenza mensile.
 - La paziente comprende e accetta la necessità di intraprendere un programma efficace e continuativo di contraccezione un mese prima dell'avvio della terapia, da protrarre nel corso del trattamento e per un intero mese al termine dello stesso. Si raccomanda l'impiego di uno o, preferibilmente, due metodi contraccettivi, tra cui un metodo di barriera.
 - Anche se in presenza di amenorrea, la paziente deve attenersi a tutte le indicazioni del medico per assicurare una contraccezione efficace.
 - La paziente deve essere in grado di adottare misure contraccettive efficaci.
 - La paziente è informata in merito alle potenziali conseguenze di una gravidanza e ne comprende la portata nonché è consapevole della necessità di consultare immediatamente un medico in caso di rischio di gravidanza.
 - La paziente comprende la necessità di effettuare test di gravidanza e si sottopone a tali test prima, durante e fino a 5 settimane dopo la fine della terapia.
 - La paziente dichiara di aver compreso i rischi insiti nell'assunzione dell'isotretinoina e le precauzioni necessarie all'impiego del farmaco.
- L'isotretinoina deve essere prescritta soltanto da o sotto la supervisione di medici esperti nell'impiego di retinoidi sistemici per il trattamento dell'acne grave, del tutto consapevoli dei rischi collegati al trattamento con isotretinoina e al corrente dei requisiti di monitoraggio.
- Tutti i pazienti, uomini e donne, devono essere debitamente informati del rischio teratogeno e delle rigide misure necessarie per evitare una gravidanza.
- Per aiutare medici prescriventi, farmacisti e pazienti a evitare l'esposizione fetale all'isotretinoina il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio fornirà materiale informativo da integrare alle raccomandazioni sulla teratogenicità dell'isotretinoina, anche allo scopo di offrire consulenza sulla contraccezione prima dell'avvio della terapia e di dare indicazioni sul bisogno di effettuare i test di gravidanza.
- La contraccezione, i test di gravidanza e le visite mediche dovranno essere conformi alle raccomandazioni specifiche riportate nel riassunto delle caratteristiche del prodotto.
- L'assunzione dell'isotretinoina nelle donne in età fertile deve limitarsi a 30 giorni di trattamento, per continuare il quale è necessaria una nuova prescrizione medica. L'ideale sarebbe che test di gravidanza, prescrizione medica e acquisto del farmaco avvenissero nello stesso giorno. L'acquisto del farmaco deve comunque effettuarsi al massimo 7 giorni dopo la prescrizione medica.
- Il medico deve ordinare alla paziente di non cedere mai il farmaco a un'altra persona e di restituire al farmacista tutte le capsule non utilizzate al termine della terapia.

- Nel corso del trattamento e per un mese successivo alla sospensione dell'assunzione dell'isotretinoina le pazienti non possono donare sangue, a causa del potenziale rischio trasmesso al feto di una donna gravida sottoposta a trasfusione.
- Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio si impegna a non distribuire campioni gratuiti del farmaco.

In considerazione del fatto che i principi generali del programma di prevenzione di una gravidanza dovranno essere descritti nel riassunto delle caratteristiche del prodotto, ma che i dettagli dovranno essere adeguati alle norme locali, il CPMP ha chiesto al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio di concordare i dettagli del programma di prevenzione della gravidanza con le autorità nazionali competenti e di attuare il programma a livello nazionale. Questa richiesta è stata specificata nell'allegato al parere dal titolo "Condizioni per l'autorizzazione all'immissione in commercio".

Inoltre, i rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR) dovranno essere presentati ogni 6 mesi per i primi due anni dopo l'adozione della decisione della Commissione europea, annualmente per i seguenti tre anni e in seguito ogni cinque anni. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare al CPMP, allo Stato membro di riferimento e agli Stati membri interessati, un PSUR comprendente una relazione sul loro programma di prevenzione della gravidanza nelle pazienti trattate con isotretinoina nonché una valutazione integrata delle esposizioni e degli esiti di una gravidanza. La relazione dovrà contenere informazioni sulle misure adottate per garantire e valutare l'efficacia del programma per la gestione dei rischi. Quando il ciclo dei PSUR diventa quinquennale, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve continuare a sottoporre relazioni annuali sul programma per la gestione dei rischi.

Il CPMP chiede inoltre che:

- la società presenti al CPMP stesso, come misura di follow-up, una revisione con le proposte di aggiornamento delle sezioni del riassunto delle caratteristiche del prodotto relative ai disturbi psichiatrici (avvertenze ed effetti indesiderati) entro 2 mesi dalla diffusione del parere del CPMP;

Considerazioni sul rapporto benefici/rischi

In base alla documentazione presentata dal richiedente, ivi compresa la proposta di attuazione di un programma di prevenzione della gravidanza, e della discussione scientifica condotta in seno al Comitato, il CPMP ritiene positivo il rapporto rischi/benefici di isotretinoina / lurantal / rexdal / scheritonin / trivane per le indicazioni già approvate.

MOTIVI DELLA MODIFICA DEL/I RIASSUNTO/I DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Considerato

- che l'oggetto del deferimento era di concordare un riassunto delle caratteristiche del prodotto a fronte del rischio teratogeno,
- il riassunto delle caratteristiche dei prodotti proposto dal richiedente è stato valutato sulla base della documentazione presentata, ivi compresa la proposta di un programma di prevenzione della gravidanza, e della discussione scientifica condotta in seno al Comitato,

il CPMP raccomanda la concessione dell'autorizzazione all'immissione in commercio con le modifiche apportate al riassunto delle caratteristiche del prodotto. Il riassunto delle caratteristiche del prodotto è riportato nell'allegato III per l'isotretinoina / lurantal / trivane / rexdal / scheritonin (cfr. allegato I).

ALLEGATO III

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

NB: QUESTO SPC È QUELLO PRECEDENTEMENTE ANNESSO ALLA DECISIONE DELLA COMMISSIONE RIGUARDO QUESTO DEFERIMENTO PER ARBITRATO. IL TESTO ERA QUELLO VALIDO ALL'EPOCA.

ESSO NON È SUCCESSIVAMENTE MANTENUTO O AGGIORNATO DA PARTE DELL'EMA, E POTREBBE PERCIÒ NON RAPPRESENTARE IL TESTO ATTUALE.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

<Isotretinoina><Scheritonina><Rexidal><Lurantal><Trivane>< 5mg><10mg><20mg> capsule morbide

(vedere Allegato 1, da attuarsi a livello nazionale)

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

<Ciascuna capsula morbida contiene isotretinoina 5mg.>

<Ciascuna capsula morbida contiene isotretinoina 10mg.>

<Ciascuna capsula morbida contiene isotretinoina 20mg.>

Per gli eccipienti , vedere 6.1.

(vedere Allegato 1, da attuarsi a livello nazionale)

3. FORMA FARMACEUTICA

Capsula morbida

<Ciascuna capsula presenta un involucro bicolore rosso/bruno e crema, con un contenuto di colore giallo brillante/arancio e porta su un lato il logo "I5".>

<Ciascuna capsula presenta un involucro bruno/rossastro con un contenuto di colore giallo brillante/arancio e porta su un lato il logo "I10".>

<Ciascuna capsula presenta un involucro opaco bicolore rosso/bruno e crema , con un contenuto di colore giallo brillante/arancio e porta su un lato il logo "I20".>

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Forme gravi di acne (quali acne nodulo cistica o conglobata o acne con rischio di formazione di cicatrici permanenti) resistenti ad adeguati cicli di terapia standard con antibatterici ad uso sistemico ed a trattamento topico.

4.2 Posologia e metodo di somministrazione

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

Le capsule devono essere assunte insieme al cibo una o due volte al giorno.

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 i pazienti. Quindi é necessario adattare la dose individuale 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. E' stato dimostrato che non deve essere atteso nessun significativo beneficio addizionale dopo un trattamento con un dosaggio totale 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 evidente ricaduta può essere indicato un ulteriore ciclo di terapia con isotretinoina utilizzando la stessa dose giornaliera e lo stesso dosaggio totale. Poiché un ulteriore miglioramento dell'acne può essere osservato fino ad 8 settimane dopo la fine del trattamento, non dovrà essere considerato un ulteriore ciclo di terapia prima che 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). Il dosaggio dovrà poi essere aumentato fino a 1mg/kg/die o fino al dosaggio massimo tollerato dal paziente (vedere sezione 4.4 “Avvertenze speciali e opportune precauzioni d'impiego”).

Bambini

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

Pazienti con intolleranze

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

4.3 Controindicazioni

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

L'isotretinoina è controindicata nelle donne in età fertile per le quali non siano soddisfatte tutte le condizioni previste dal Programma di Prevenzione della Gravidanza (vedere sezione 4.4 “Avvertenze speciali e opportune precauzioni d'impiego”).

L'isotretinoina è controindicata anche in pazienti

- Con insufficienza epatica
- Con valori eccessivamente elevati di lipidi nel sangue
- Con ipervitaminosi A
- Con ipersensibilità alla isotretinoina o ad uno degli eccipienti
- In trattamento concomitante con tetracicline (vedere sezione 4.5 “Interazione con altri prodotti medicinali ed altre forme di interazione”)

4.4 Avvertenze speciali e opportune precauzioni d'impiego

Programma di Prevenzione della Gravidanza

Questo prodotto medicinale è TERATOGEN

L'isotretinoina è controindicata in donne in età fertile salvo che non si realizzino tutte le seguenti condizioni del Programma di Prevenzione della Gravidanza:

- La paziente soffre di acne severa (quale acne nodulo cistica o conglobata o acne con rischio di formazione di cicatrici permanenti) resistente ad adeguati cicli di terapia standard con antibatterici sistemici e trattamento topico (vedere sezione 4.1 “Indicazioni terapeutiche”).
- La paziente comprende il rischio teratogeno.
- La paziente comprende la necessità di controlli rigorosi su base mensile.
- La paziente comprende ed accetta la necessità di una contraccezione efficace, senza interruzione, 1 mese prima dell'inizio del trattamento, per tutta la durata del trattamento e per 1 mese dopo la fine del trattamento. Dovrebbero essere utilizzati almeno uno e preferibilmente due metodi contraccettivi complementari comprendenti un metodo a barriera.
- Anche in caso di amenorrea, la paziente deve seguire tutte le avvertenze per una contraccezione efficace.
- La paziente deve essere capace di osservare misure contraccettive efficaci.
- La paziente è informata e comprende le possibili conseguenze di una gravidanza e della necessità di consultare rapidamente un medico in caso di un rischio di gravidanza.
- La paziente comprende e accetta la necessità di effettuare un test di gravidanza prima, durante, e 5 settimane dopo la fine del trattamento.
- La paziente conferma di aver compreso i rischi e le precauzioni necessarie associate all'uso di isotretinoina.

Queste condizioni si applicano anche a donne che non siano sessualmente attive a meno che colui che prescrive consideri che vi siano fondate ragioni che escludano qualsiasi rischio di gravidanza.

Colui che prescrive deve assicurarsi che:

- La paziente aderisca alle condizioni per la prevenzione della gravidanza come sopra illustrato, inclusa la conferma che abbia un adeguato livello di comprensione.
- La paziente abbia recepito le suddette condizioni.
- La paziente abbia utilizzato almeno uno e preferibilmente due metodi di contraccezione efficace incluso un metodo a barriera per almeno 1 mese prima dell'inizio del trattamento e stia continuando ad utilizzare un metodo contraccettivo efficace per tutto il periodo del trattamento e per almeno 1 mese dopo l'interruzione del trattamento.
- Siano stati ottenuti risultati negativi al test di gravidanza prima, durante e 5 settimane dopo il termine del trattamento. Le date ed i risultati dei test di gravidanza devono essere documentate.

Contraccezione

Le pazienti devono essere informate nella maniera più completa sulla prevenzione di una gravidanza e devono essere indirizzate per una consulenza sulla contraccezione nel caso in cui non facciano uso di un efficace metodo contraccettivo.

Come requisito minimo, le pazienti con un potenziale rischio di gravidanza devono fare uso di almeno un metodo efficace di contraccezione. La paziente deve preferibilmente utilizzare due metodi di contraccezione complementari incluso un metodo a barriera. La contraccezione deve essere protratta per almeno 1 mese dopo la sospensione del trattamento con isotretinoina, anche in pazienti con amenorrea.

Procedura dei test di gravidanza

In conformità con la pratica locale si raccomanda l'esecuzione di test di gravidanza sotto controllo medico con una sensibilità minima di 25 mIU/ml durante i primi tre giorni del ciclo mestruale come descritto di seguito.

Prima dell'inizio della terapia:

Al fine di escludere la possibilità di una gravidanza prima dell'inizio della contraccezione, si raccomanda di effettuare un test iniziale di gravidanza sotto controllo medico e di registrare la data ed il risultato. Nelle pazienti con cicli irregolari, il momento in cui effettuare questo test di gravidanza deve essere identificato sulla base dell'attività sessuale della paziente e deve essere effettuato approssimativamente 3 settimane dopo l'ultimo rapporto sessuale non protetto della paziente. Colui che prescrive deve informare la paziente riguardo la contraccezione.

Un test di gravidanza sotto controllo medico deve essere effettuato anche durante la visita quando viene prescritta l'isotretinoina o nei 3 giorni precedenti la visita stessa, e deve essere rinviato fino a quando la paziente non risulti coperta da contraccezione efficace per almeno 1 mese. Questo test deve accertare che la paziente non sia incinta quando inizia il trattamento con isotretinoina.

Visite di controllo

Visite di controllo devono essere predisposte ad intervalli di 28 giorni. La necessità di ripetere i test di gravidanza sotto controllo medico ogni mese deve essere determinata in conformità con la pratica locale tenendo in considerazione l'attività sessuale della paziente e la recente storia mestruale (irregolarità mestruali, salto di ciclo o amenorrea). Dove indicato, test di gravidanza di controllo devono essere effettuati il giorno della visita di prescrizione o nei 3 giorni prima della visita stessa.

Termine del trattamento

Cinque settimane dopo il termine del trattamento, le pazienti dovranno sottoporsi ad un test di gravidanza per escludere la gravidanza stessa.

Restrizioni nella prescrizione e nella distribuzione

Le prescrizioni di isotretinoina alle donne in età fertile devono essere limitate a 30 giorni di trattamento ed il proseguimento della terapia richiede una nuova prescrizione. Idealmente, l'esecuzione del test di gravidanza, il rilascio della prescrizione e la distribuzione dell'isotretinoina dovrebbero avvenire lo stesso giorno. La distribuzione di isotretinoina deve avvenire al massimo entro 7 giorni dalla prescrizione.

Pazienti di sesso maschile

Non vi è prova che suggerisca che la fertilità o la progenie dei pazienti maschi sarà condizionata dalla cura con isotretinoina. Tuttavia, i pazienti di sesso maschile devono ricordare di non condividere la loro cura con nessun'altro, ed in particolare con individui di sesso femminile.

Precauzioni aggiuntive

I pazienti devono essere informati di non dare questo prodotto (medicinale) ad altra persona e di riconsegnare ogni capsula inutilizzata al proprio farmacista al termine del trattamento.

I pazienti non devono donare sangue durante la terapia e nel mese successivo all'interruzione del trattamento con isotretinoina al fine di evitare il possibile rischio per il feto di una gestante sottoposta a trasfusione.

Materiale di studio

Per assistere coloro che prescrivono, i farmacisti e le pazienti stesse, ad evitare l'esposizione del feto all'isotretinoina, la Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio fornirà materiale informativo per rafforzare le avvertenze relative alla teratogenicità della isotretinoina, per fornire consigli sulla contraccezione prima dell'inizio della terapia e per fornire informazioni sulla necessità dei test di gravidanza.

Informazioni complete relative al rischio teratogeno ed a strette misure per evitare la gravidanza, come previsto dal Programma di Prevenzione della Gravidanza, devono essere fornite dal medico a tutti i pazienti, sia maschi che femmine.

Disturbi psichiatrici

Sono stati segnalati casi di depressione, sintomi psicotici e, raramente, tentativi di suicidio e suicidio in pazienti trattati con isotretinoina (vedere sezione 4.8 "Effetti indesiderati"). E' necessario porre particolare attenzione ai pazienti con trascorsi di depressione e tutti i pazienti devono essere monitorati per segni di depressione ed indirizzati ad un trattamento appropriato se necessario. Comunque, l'interruzione della isotretinoina può essere insufficiente per alleviare i sintomi e perciò può essere necessaria una ulteriore valutazione psichiatrica o psicologica.

Disturbi a carico della cute e dei tessuti sottocutanei

E' stata osservata una 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 aggressiva chimica 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 formazione di cicatrici ipertrofiche in aree atipiche e più raramente iper- o ipopigmentazione post infiammatoria nelle aree trattate. Deve essere evitata la depilazione con ceretta nelle pazienti trattate 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 al fine di evitare l'aumento di irritazione locale.

Si deve consigliare alle 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.

Disturbi degli occhi

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 lubrificante o mediante l'applicazione di lacrime artificiali. Può verificarsi intolleranza alle lenti a contatto, per cui può essere necessario per il paziente indossare occhiali durante il trattamento.

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

Disturbi muscolo-scheletrici 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 svolgono una intensa attività fisica (vedere sezione 4.8 "Effetti indesiderati").

Alterazioni a carico delle ossa compresa la chiusura prematura delle epifisi, iperostosi, e calcificazione dei tendini e dei legamenti si sono verificati dopo diversi anni dalla 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 complessiva solitamente sono stati molto più elevati 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 sezioni 4.3 "Controindicazioni" e 4.5 "Interazioni con altri prodotti medicinali ed altre forme di interazione"). Segni e sintomi di ipertensione endocranica benigna includono cefalea, nausea e vomito, disturbi della vista e papilledema. I pazienti che sviluppano ipertensione endocranica benigna devono immediatamente interrompere la isotretinoina.

Disturbi 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

valori iniziali durante il trattamento. Comunque, nel caso di un aumento persistente e clinicamente rilevante dei livelli delle transaminasi, deve essere presa in considerazione una riduzione del dosaggio o l'interruzione del trattamento.

Insufficienza renale

La compromissione renale e l'insufficienza renale non alterano la farmacocinetica dell'isotretinoina. Quindi l'isotretinoina può essere somministrata a pazienti affetti da insufficienza renale. Comunque, è raccomandabile che i pazienti siano inizialmente trattati con un basso dosaggio e siano portati poi fino al massimo dosaggio tollerato (vedere sezione 4.2 “Posologia e metodo 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 con 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 sezione 4.8 “Effetti indesiderati”). I valori superiori a 800 mg/dl o 9 mmol/l sono talvolta correlati a pancreatite acuta, che può risultare fatale.

Disturbi 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 rado. Sono stati riportati casi gravi di vasculite allergica, spesso con porpora (lividi e macchie rosse) delle estremità e sono stati segnalati casi di interessamento extracutaneo. Le reazioni allergiche severe richiedono la sospensione del trattamento ed un attento controllo.

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 valori dei lipidi nel siero e/o del glucosio del 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 prodotti medicinali ed altre forme d'interazione

I pazienti non devono assumere vitamina A in concomitanza all'uso del prodotto a causa del pericolo di sviluppare un'ipervitaminosi A.

Sono stati riportati casi di ipertensione endocranica benigna (pseudotumor cerebr) con l'uso concomitante di isotretinoina e tetracicline. Di conseguenza devono essere evitati trattamenti concomitanti con tetracicline (vedere sezione 4.3 “Controindicazioni” e sezione 4.4 “Avvertenze speciali e opportune precauzioni d'impiego”).

4.6 Gravidanza ed allattamento

La gravidanza è una controindicazione assoluta al trattamento con isotretinoina (vedere sezione 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 nel feto molto severe e serie.

Le malformazioni fetali associate all'esposizione all'isotretinoina includono malformazioni del sistema nervoso centrale (idrocefalo, malformazioni/anomalie del cervelletto, microcefalo), dismorfismo facciale, palatoschisi, anomalie dell'orecchio esterno (assenza di orecchio esterno, riduzione o assenza dei canali uditivi esterni), anomalie a carico degli occhi (microftalmia), anomalie cardiovascolari (malformazioni cono-tronco quali tetralogia di Fallot, trasposizione dei grossi vasi, difetti del setto), anomalie del timo e delle paratiroidi. Vi è stato anche un aumento dei casi di aborto spontaneo.

Se la gravidanza si verifica 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.

Allattamento:

L'isotretinoina è altamente lipofila, quindi il passaggio di isotretinoina nel latte umano è molto probabile. A causa della potenzialità di eventi avversi nella madre e nel bambino esposto, l'uso di isotretinoina è controindicato nelle madri nel periodo di allattamento.

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

Si sono verificati numerosi casi di diminuzione della visione notturna durante la terapia con isotretinoina ed in rare occasioni queste si sono protratte dopo la terapia (vedere sezione 4.4 "Avvertenze speciali e opportune precauzioni d'impiego" e sezione 4.8 "Effetti indesiderati"). Poiché in alcuni pazienti l'insorgenza di tale effetto è stata improvvisa, i pazienti devono essere informati della necessità di prestare particolare attenzione durante la guida o l'uso di macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

I seguenti sintomi sono gli effetti indesiderati legati all'uso di isotretinoina più comunemente riportati: secchezza delle mucose, per esempio delle labbra, cheilite, della mucosa nasale, epistassi, degli occhi, congiuntivite, secchezza della pelle. Alcuni degli effetti collaterali associati all'uso di isotretinoina sono correlati al dosaggio. Gli effetti collaterali sono generalmente reversibili alla riduzione del dosaggio o all'interruzione del trattamento, tuttavia alcuni possono persistere anche dopo l'interruzione del trattamento.

<i>Infezioni:</i> Molto Rare ($\leq 1/10\ 000$)	Infezioni batteriche da Gram positivi (a carico delle mucose della cute)
<i>Disturbi del sistema circolatorio e linfatico:</i> Molto comuni ($\geq 1/10$) Comuni ($\geq 1/100, < 1/10$) Molto Rari ($\leq 1/10\ 000$)	Anemia, Aumento della velocità di eritrosedimentazione, Trombocitopenia, Trombocitosi Neutropenia Linfoadenopatia
<i>Disturbi del sistema immunitario:</i> Rari ($\geq 1/10\ 000, < 1/1000$)	Reazione allergica cutanea, Reazioni anafilattiche, Ipersensibilità
<i>Disturbi metabolici e nutrizionali:</i> Molto Rari ($\leq 1/10\ 000$)	Diabete mellito, Iperuricemia
<i>Disturbi psichiatrici:</i> Rari ($\geq 1/10\ 000, < 1/1000$) Molto Rari ($\leq 1/10\ 000$)	Depressione Comportamento anormale, Disturbi psicotici, Tentativo di Suicidio, Suicidio
<i>Disturbi del sistema nervoso:</i> Comuni ($\geq 1/100, < 1/10$) Molto Rari ($\leq 1/10\ 000$)	Cefalea Ipertensione endocranica benigna, Convulsioni, Sonnolenza
<i>Disturbi degli occhi:</i> Molto comuni ($\geq 1/10$)	Blefarite, Congiuntivite, Secchezza degli occhi, Irritazione degli

Molto rari ($\leq 1/10\ 000$)	occhi, Visione offuscata, Cataratta, Daltonismo (disturbi nel riconoscimento dei colori), Intolleranza alle lenti a contatto, Opacità corneale, Diminuzione della visione notturna, Cheratite, Papilledema (quale sintomo di ipertensione endocranica benigna), Fotofobia
<i>Disturbi dell'orecchio e del labirinto:</i>	
Molto Rari ($\leq 1/10\ 000$)	Abbassamento dell'udito
<i>Disturbi vascolari:</i>	
Molto Rari ($\leq 1/10\ 000$)	Vasculite (per esempio granulomatosi di Wegener, vasculite allergica)
<i>Disturbi respiratori, toracici e del mediastino:</i>	
Comuni ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Epistassi, Secchezza del naso, Nasofaringite
Molto Rari ($\leq 1/10\ 000$)	Broncospasmo (particolarmente in pazienti con asma), Raucedine
<i>Disturbi gastrointestinali:</i>	
Molto Rari ($\leq 1/10\ 000$)	Colite, Ileite, Secchezza della gola, Emorragia gastrointestinale, Diarrea emorragica e malattia infiammatoria intestinale, Nausea, Pancreatite (vedere sezione 4.4 “Avvertenze speciali e opportune precauzioni d'impiego”),
<i>Disturbi epatobiliari:</i>	
Molto comuni ($\geq 1/10$)	Aumento delle transaminasi (vedere sezione 4.4 “Avvertenze speciali e opportune precauzioni d'impiego”)
Molto Rari ($\leq 1/10\ 000$)	Epatite
<i>Disturbi della pelle e dei tessuti sottocutanei:</i>	
Molto comuni ($\geq 1/10$)	Cheilite, Dermatite, Secchezza della pelle, Esfoliazione localizzata, Prurito, Rash eritematoso, Fragilità della pelle e rischio di trauma da sfregamento
Rari ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$)	Alopecia
Molto Rari ($\leq 1/10\ 000$)	Acne fulminante, Acne grave (riacutizzazione), Eritema (facciale), Esantema, Disturbi a carico dei capelli, Irsutismo, Distrofia delle unghie, Paronichia, Reazioni di ipersensibilità alla luce, Granuloma piogenico, Iperpigmentazione della pelle, Aumento della sudorazione
<i>Disturbi muscolo-scheletrici e del tessuto connettivo:</i>	
Molto comuni ($\geq 1/10$)	Artralgia, Mialgia, Dolori alla schiena (particolarmente in pazienti adolescenti)
Molto Rari ($\leq 1/10\ 000$)	Artrite, Calcinosi (calcificazione dei legamenti e dei tendini), Fusione prematura delle epifisi, Esostosi, (iperostosi), Diminuzione della densità ossea, Tendinite
<i>Disturbi renali ed urinari:</i>	
Molto Rari ($\leq 1/10\ 000$)	Glomerulonefrite
<i>Disturbi generali e a carico del sito d'applicazione:</i>	
Molto Rari ($\leq 1/10\ 000$)	Tessuto di granulazione (aumento della formazione di), Malessere
<i>Analisi cliniche:</i>	
Molto comuni ($\geq 1/10$)	Aumento dei trigliceridi nel sangue, Diminuizione delle HDL,
Comuni ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Aumento del colesterolo nel sangue, Aumento del glucosio nel sangue, Ematuria, Proteinuria,
Molto Rari ($\leq 1/10\ 000$)	Aumento della creatinfosfochinasi nel sangue

L'incidenza degli eventi avversi è stata calcolata sulla base dei dati d'insieme della ricerca clinica comprendente 824 pazienti e sulla base dei dati di post-commercializzazione.

4.9 Sovradosaggio

L'isotretinoina è un derivato della vitamina A. Benché la tossicità acuta dell'isotretinoina sia bassa, in casi di sovradosaggio accidentale potrebbero manifestarsi 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 sarebbero probabilmente simili. E' ragionevole ritenere 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 retinico tutto-trans (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 severa è associato alla soppressione dell'attività delle ghiandole sebacee e ad una riduzione di misura delle ghiandole sebacee dimostrata con l'istologia. Inoltre, è stato dimostrato un effetto anti-infiammatorio cutaneo dell' isotretinoina.

Efficacia

L'ipercheratinizzazione 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, eventualmente, da lesioni infiammatorie. L'isotretinoina inibisce la proliferazione dei sebociti e sembra agire sull'acne mediante re-setting del programma 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 condotto.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

L'assorbimento dell'isotretinoina dal 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 sembra suggerire una biodisponibilità generale 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 l'albumina (99,9%). Il volume di distribuzione dell'isotretinoina nella specie umana non è stato determinato poiché l'isotretinoina non è disponibile sotto forma di preparato per uso endovenoso umano. Per la specie umana 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 del sangue.

Metabolismo

Dopo la somministrazione orale dell' isotretinoina sono stati individuati nel plasma tre metaboliti principali: 4-oxo-isotretinoina, tretinoina (acido retinico tutto-trans) e 4-oxo-tretinoina. Questi

metaboliti hanno manifestato attività biologica in diversi test *in vitro*. In uno studio clinico è stato dimostrato che la 4-oxo-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 coniugati glucuronidi. Il principale metabolita è la 4-oxo-isotretinoina con concentrazioni di plasma allo steady state, che sono 2,5 volte maggiori di quelli del composto d'origine.

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

La circolazione enteroepatica può avere un ruolo significativo nella farmacocinetica dell'isotretinoina nella specie umana. Studi *in vitro* sul metabolismo hanno dimostrato che vari enzimi CYP sono coinvolti nel metabolismo dell' isotretinoina a 4-oxo-isotretinoina e tretinoina. Nessuna isoforma singola sembra avere un ruolo predominante. L'isotretinoina ed i suoi metaboliti non influenzano significativamente l'attività dei CYP.

Eliminazione

Dopo la somministrazione orale di isotretinoina radio-marcata, sono state recuperate nelle urine e nelle feci frazioni della dose all'incirca uguali. Dopo la somministrazione orale di isotretinoina l'emivita di eliminazione terminale del prodotto non modificato in pazienti con acne aveva un valore medio di 19 ore. L'emivita di eliminazione terminale di 4-oxo-isotretinoina è più lunga, con un valore medio di 29 ore.

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

Farmacocinetica in popolazioni particolari

Poichè l'isotretinoina è controindicata in pazienti con insufficienza epatica, esistono poche informazioni sulla cinetica dell'isotretinoina in tale popolazione di pazienti. L'insufficienza renale non riduce significativamente la clearance plasmatica dell'isotretinoina o della 4-oxo-isotretinoina.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Tossicità acuta

La tossicità orale acuta dell'isotretinoina è stata determinata in varie specie animali. La LD50 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 nei ratti della durata di 2 anni (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 collaterali dell'isotretinoina nei roditori rassomiglia quindi a quello della vitamina A, ma non comprende la forte calcificazione dei tessuti e degli organi osservati con l'uso della vitamina A nel ratto. Le alterazioni a carico delle cellule del fegato osservata con l'uso di vitamina A non si verifica con l'isotretinoina.

Tutti gli effetti collaterali di sindrome da ipervitaminosi A osservati sono regrediti spontaneamente dopo la sospensione dell'isotretinoina. Anche animali in cattivo stato generale sono guariti quasi del tutto in 1-2 settimane.

Teratogenicità

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

Il potenziale teratogeno dell'isotretinoina si traduce in conseguenze terapeutiche per la somministrazione a donne in età fertile (vedere sezione 4.3 “Controindicazioni”, sezione 4.4 “Avvertenze speciali e opportune precauzioni d'impiego” 4.6 “Gravidanza ed allattamento”).

Fertilità

L'isotretinoina, in dosaggi terapeutici, non ha effetto sul numero, mobilità e morfologia degli spermatozoi e non pregiudica la formazione e lo sviluppo dell'embrione da parte degli uomini trattati con isotretinoina.

Mutagenicità

L'isotretinoina non ha rivelato di essere mutagenica né carcinogenica rispettivamente *in vitro* o *in vivo* nei test con animali.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

<5 mg:

Contenuto della capsula

Olio di semi di soia, raffinato

Cera d'api, gialla

Olio vegetale idrogenato (derivato dall'olio di semi di soia)

Involucro della capsula

Glicerolo

Gelatina

Acqua, depurata

Pasta di ossido di ferro rosso (E172)

Pasta di ossido di ferro giallo (E172)

Titanio diossido(E171)

Lecitina

Trigliceridi a catena media

Inchiostro nero

Componenti dell'inchiostro nero per la stampigliatura del logo

Acetato di polivinile ftalato

Ossido di ferro nero (E172)

Macrogol 400

Glicol propilenico

Ammonio idrossido (38%)

<10 mg:

Contenuto della capsula

Olio di semi di soia, raffinato

Cera d'api, gialla

Olio vegetale idrogenato (derivato dall'olio di semi di soia)

Involucro della capsula

Glicerolo

Gelatina

Acqua, depurata

Pasta di ossido di ferro rosso (E172)

Lecitina
Trigliceridi a catena media

Inchiostro nero

Componenti dell'inchiostro nero per la stampigliatura del logo

Acetato di polivinile ftalato
Ossido di ferro nero (E172)
Macrogol 400
Glicol propilenico
Ammonio idrossido (38%)>

<20mg:

Contenuto della capsula

Olio di semi di soia, raffinato
Cera d'api, gialla
Olio vegetale idrogenato (derivato dall'olio di semi di soia)

Involucro della capsula

Glicerolo
Gelatina
Acqua, depurata
Pasta di ossido di ferro rosso (E172)
Pasta di ossido di ferro giallo (E172)
Titanio diossido(E171)
Lecitina
Trigliceridi a catena media

Inchiostro nero

Componenti dell'inchiostro nero per la stampigliatura del logo

Acetato di polivinile ftalato
Ossido di ferro nero (E172)
Macrogol 400
Glicol propilenico
Ammonio idrossido (38%)>

6.2 Incompatibilità

Nessuna incompatibilità nota

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Conservare a temperatura non superiore ai 25° C. Conservare nel contenitore originale. Tenere il contenitore ben chiuso per proteggere dalla luce.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister termoformato. Ogni blister è costituito da un laminato opaco a tre strati (PVC/PE/PVdC) saldato con un foglio d'alluminio.

Confezioni da 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 112, 120, 168 e 180 capsule. Non tutte le confezioni possono essere commercializzate.

6.6 Istruzioni per l'impiego e la manipolazione <e smaltimento>

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Schering Health Care Ltd
The Brow
Burgess Hill
West Sussex RH15 9NE
England

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

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO