

## **ALLEGATO I**

**ELENCO DEI NOMI DEL MEDICINALE, DELLE FORME FARMACEUTICHE, DEI  
DOSAGGI, DELLA VIA DI SOMMINISTRAZIONE, DEI TITOLARI DELLE  
AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO, DEI CONTENITORI E DEI  
CONTENUTI DELLE CONFEZIONI NEGLI STATI MEMBRI**

| <u>Stato Membro</u> | <u>Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio</u>             | <u>Marchio</u>                                     | <u>Dosaggio</u>        | <u>Forma farmaceutica</u>                       | <u>Via di somministrazione</u> | <u>Contenitore</u>            | <u>Contenuto della confezione</u> |
|---------------------|-----------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|------------------------|-------------------------------------------------|--------------------------------|-------------------------------|-----------------------------------|
| Austria             | Roche Austria GmbH,<br>Engelhorngasse 3, 1211<br>Vienna, Austria            | ROACCUTANE<br>« Roche »<br>ROACCUTANE<br>« Roche » | 10 mg<br>20 mg         | Capsule molli<br>Capsule molli                  | Orale<br>Orale                 | Blister<br>Blister            | 30, 100<br>30, 100                |
| Belgio              | N.V. Roche S.A.<br>Rue Dantestraat 75,<br>B-1070 Brussels<br>Belgio         | Roaccutane<br>Roaccutane                           | 10 mg<br>20 mg         | Capsule molli<br>Capsule molli                  | Orale<br>Orale                 | Blister<br>Blister            | 30, 60<br>30, 60                  |
| Danimarca           | Hoffmann-La Roche & Co<br>Basilea, Svizzera                                 | Roaccutan<br>Roaccutan                             | 10 mg<br>20 mg         | Capsule molli<br>Capsule molli                  | Orale<br>Orale                 | Blister<br>Blister            | 30, 50, 100<br>30, 50, 100        |
| Finlandia           | Roche Oy<br>Sinimäentie 10 A<br>FIN-02630 Espoo/Esbo,<br>Finlandia          | Roaccutan<br>Roaccutan                             | 10 mg<br>20 mg         | Capsule molli<br>Capsule molli                  | Orale<br>Orale                 | Blister<br>Blister            | 100<br>100                        |
| Francia             | Roche<br>52, boulevard du Parc<br>92521 Neuilly-sur-Seine<br>Cedex, Francia | Roaccutane<br>Roaccutane<br>Roaccutane             | 5 mg<br>10 mg<br>20 mg | Capsule molli<br>Capsule molli<br>Capsule molli | Orale<br>Orale<br>Orale        | Blister<br>Blister<br>Blister | 30, 60<br>30, 60<br>30, 60        |
| Germania            | Hoffmann-La Roche AG,<br>Emil-Barell-Straße 1,                              | Roaccutan                                          | 10 mg                  | Capsule molli                                   | Orale                          | Blister                       | 50                                |

|             |                                                                                                       |            |        |               |       |                          |        |
|-------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|--------|---------------|-------|--------------------------|--------|
| Grecia      | 79639 Grenzach-Wyhlen<br>Germania                                                                     | Roaccutan  | 20 mg  | Capsule molli | Orale | Blister                  | 50     |
|             | Roche Hellas S.A.,<br>Αλμιάνας 4 & Δελαφών,<br>GR-151 25 Μαρούσι,<br>Αττική, Grecia                   | ROACCUTAN  | 10 mg  | Capsule molli | Orale | Blister                  | 30     |
|             |                                                                                                       | ROACCUTAN  | 20 mg  | Capsule molli | Orale | Blister                  | 30     |
| Irlanda     | Roche Products Limited<br>P.O. Box 8<br>Welwyn Garden City<br>Hertfordshire AL7 3AY,<br>Gran Bretagna | Roaccutane | 5 mg   | Capsule molli | Orale | Blister                  | 56, 60 |
|             |                                                                                                       | Roaccutane | 20 mg  | Capsule molli | Orale | Blister                  | 56, 60 |
|             |                                                                                                       |            |        |               |       | Flacone vetro<br>ambrato | 100    |
| Italia      | ROCHE S.p.A.<br>Piazza Durante 11<br>20131 Milano, Italia                                             | ROACCUTAN  | 2.5 mg | Capsule molli | Orale | Blister                  | 30     |
|             |                                                                                                       | ROACCUTAN  | 10 mg  | Capsule molli | Orale | Blister                  | 30     |
|             |                                                                                                       | ROACCUTAN  | 20 mg  | Capsule molli | Orale | Blister                  | 30     |
| Lussemburgo | N.V. Roche S.A.<br>Rue Dantestraat 75,<br>B-1070 Brussels<br>Belgio                                   | Roaccutane | 10 mg  | Capsule molli | Orale | Blister                  | 30, 60 |
|             |                                                                                                       | Roaccutane | 20 mg  | Capsule molli | Orale | Blister                  | 30, 60 |
|             |                                                                                                       |            |        |               |       |                          |        |
| Portogallo  | Roche Farmacéutica<br>Química, Lda.                                                                   | Roaccutan  | 10 mg  | Capsule molli | Orale | Blister                  | 20, 50 |



| <u>Stato Membro</u> | <u>Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio</u>   | <u>Marchio</u> | <u>Dosaggio</u> | <u>Forma farmaceutica</u> | <u>Via di somministrazione</u> | <u>Contenitore</u> | <u>Contenuto della confezione</u> |
|---------------------|-------------------------------------------------------------------|----------------|-----------------|---------------------------|--------------------------------|--------------------|-----------------------------------|
| Islanda             | F. Hoffmann La-Roche Ltd.<br>Postfach CH-4002 Basilea<br>Svizzera | Roaccutan      | 10 mg           | Capsule molli             | Orale                          | Blister            | 50                                |
|                     |                                                                   | Roaccutan      | 20 mg           | Capsule molli             | Orale                          | Blister            | 50                                |

## **ALLEGATO II**

### **CONCLUSIONI SCIENTIFICHE E MOTIVI DELLA MODIFICA DEL RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO PRESENTATI DALL'EMEA**

## CONCLUSIONI SCIENTIFICHE

### SINTESI GENERALE DELLA VALUTAZIONE SCIENTIFICA DI ROACCUTANE E DENOMINAZIONI ASSOCIATE (cfr. allegato I)

L'isotretinoina (acido 13-cis-retinoico), ingrediente attivo di Roaccutane, è un composto retinoide derivato dalla vitamina A. Le capsule di Roaccutane sono una formulazione orale di isotretinoina e vengono impiegate per il trattamento sistemico dell'acne. Come tutti i retinoidi l'isotretinoina è controindicata in gravidanza perché teratogena (rischio di difetti congeniti).

Roaccutane è registrato negli Stati membri dell'Unione europea (a esclusione di Svezia [e Norvegia], dove il prodotto viene venduto soltanto con un permesso speciale) dal 1983. La giustificazione per una procedura di deferimento di Roaccutane ai sensi dell'articolo 30 consiste nel fatto che, a causa di decisioni nazionali divergenti, questo farmaco non presenta lo stesso riassunto delle caratteristiche del prodotto in tutti gli Stati membri.

Le principali sezioni da armonizzare erano le seguenti: Indicazioni terapeutiche, Posologia e modalità di somministrazione, Controindicazioni, Avvertenze specifiche e precauzioni d'uso, Effetti indesiderati.

A fronte dell'elevato rischio di anomalie congenite il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha proposto un programma armonizzato per la gestione dei rischi, concepito per garantire che le donne in età riproduttiva non siano gravide al momento dell'avvio della terapia con Roaccutane e non inizino una gravidanza durante il trattamento o perlomeno un mese dopo il termine dello stesso.

#### ▪ Aspetti relativi alla qualità

Non sono emersi problemi significativi riguardo alla qualità; le caratteristiche farmaceutiche del riassunto delle caratteristiche del prodotto sono state armonizzate, a eccezione delle sezioni che dovranno essere introdotte a livello nazionale dagli Stati membri al momento dell'adozione del riassunto delle caratteristiche del prodotto armonizzato.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio è stato chiesto di esprimere un parere in merito ai vari dosaggi e confezioni disponibili sul mercato in vista dell'attuazione del programma per la gestione dei rischi. La decisione relativa ai dosaggi e alle confezioni disponibili in futuro sul territorio dell'Unione europea è strettamente legata all'approvazione definitiva del Programma per la gestione dei rischi, che sarà adottata in un secondo momento, successivamente alla presente Procedura di armonizzazione.

#### ▪ Aspetti relativi all'efficacia

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 antibiotici 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 le raccomandazioni 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 titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio di adozione di un programma armonizzato di prevenzione della gravidanza.

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

- L'isotretinoina (orale) dovrebbe 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 è tenuto a non distribuire campioni gratuiti del prodotto.

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".

Con cadenza annuale, inoltre, dovranno essere presentati i rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR). Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio dovrà inoltrare al CPMP, allo Stato membro di riferimento e agli Stati membri interessati una revisione sul rischio di gravidanza, comprensiva di una relazione sul programma di prevenzione della gravidanza nonché di una valutazione integrata dei rischi di gravidanza e dei possibili esiti. Tale revisione dovrà essere presentata ogni sei mesi per i primi due anni successivi all'adozione della decisione della Commissione europea e, quindi, con cadenza annuale. La relazione dovrà contenere informazioni sulle misure adottate per garantire e valutare l'efficacia del programma di prevenzione della gravidanza.

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;
- nell'ambito della valutazione del PSUR, lo Stato membro di riferimento riveda i seguenti episodi avversi: disturbi della vista, arrossamenti, ecchimosi, irregolarità del ciclo mestruale, palpitazioni e tachicardia nonché qualsiasi segnale di interazione con carbamazepina.

Tutte le parti delle sezioni 4 e 5 del riassunto delle caratteristiche del prodotto sono state armonizzate nel corso della procedura.

### **Considerazioni sul rapporto rischi/benefici**

In base alla documentazione presentata dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio, 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 Roaccutane (e delle denominazioni associate) per le indicazioni già approvate.

### **MOTIVI DELLA MODIFICA DEL RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

Considerato che,

- lo scopo della presente procedura di deferimento era l'armonizzazione dei riassunti delle caratteristiche dei prodotti;

- il riassunto delle caratteristiche dei prodotti proposto dai titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio 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 ha raccomandato la modifica delle autorizzazioni all'immissione in commercio; il relativo riassunto delle caratteristiche del prodotto per Roaccutane e le denominazioni associate (cfr. allegato I) figura nell'allegato III.

### **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'EMEA, E POTREBBE PERCIÒ NON RAPPRESENTARE IL TESTO ATTUALE.**

## **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

<Roaccutan e nomi associati> <2,5 mg><5 mg><10 mg><20 mg> capsule molli

(Vedere Allegato I – Da completare a livello locale)

## **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Ogni capsula molle contiene <2,5 mg><5 mg><10 mg><20 mg> di isotretinoina

(Vedere Allegato I – Da completare a livello locale)

Per gli eccipienti vedere 6.1.

## **3. FORMA FARMACEUTICA**

Capsule molli

## **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

### **4.1 Indicazioni terapeutiche**

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

### **4.2 Posologia e modo di somministrazione**

Isotretinoina deve essere prescritta solamente da o sotto la supervisione di medici, che abbiano esperienza nell'uso dei retinoidi sistemici per il trattamento dell'acne grave e che comprendano pienamente il rischio del trattamento con isotretinoina e la necessità di monitoraggio.

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

*Adulti compresi gli adolescenti e gli anziani:*

Il trattamento con isotretinoina deve essere iniziato alla dose di 0,5 mg/kg al giorno. La risposta terapeutica e alcuni degli eventi avversi a isotretinoina sono correlati alla dose e variano da un paziente all'altro. Perciò è necessario un aggiustamento individuale della dose durante la terapia. Per la maggior parte dei pazienti la dose è compresa tra 0,5 e 1,0 mg/kg al giorno.

La remissione a lungo termine e la frequenza di recidive sono più strettamente correlate alla dose totale somministrata che alla durata del trattamento o alla dose giornaliera. È stato dimostrato che non sono da attendersi sostanziali benefici aggiuntivi superando una dose cumulativa di trattamento di 120-150 mg/kg. La durata del trattamento dipenderà dalla dose individuale giornaliera. In genere la remissione completa dell'acne si ottiene con un ciclo di trattamento di 16-24 settimane.

Nella maggior parte dei pazienti la completa risoluzione dell'acne si ottiene con un solo ciclo di trattamento. In caso di recidiva certa è necessario somministrare un nuovo ciclo di trattamento con isotretinoina alla stessa dose giornaliera e con la stessa dose cumulativa. Dal momento che ulteriori miglioramenti dell'acne si possono osservare fino a 8 settimane dopo la fine del trattamento, non si deve iniziare un nuovo ciclo di trattamento prima che sia trascorso tale periodo.

Pazienti con insufficienza renale grave

In pazienti con insufficienza renale grave il trattamento deve essere iniziato con una dose ridotta (es. 10 mg/die). La dose dovrebbe essere poi aumentata fino a 1 mg/kg/die o fino alla dose massima tollerata dal paziente (vedere paragrafo 4.4 “Avvertenze speciali e opportune precauzioni d’impiego”).

#### Bambini

Isotretinoina non è indicata per la terapia dell’acne prepuberale e l’uso non è raccomandato nei pazienti di età inferiore ai 12 anni.

#### Pazienti con intolleranza

Nei pazienti che presentano gravi reazioni di intolleranza alla dose consigliata, è possibile continuare il trattamento a dose ridotta con la conseguenza di una maggiore durata del trattamento e un più elevato rischio di ricaduta. Per ottenere la massima efficacia possibile in questi pazienti la terapia dovrebbe essere normalmente proseguita alla massima dose tollerata.

### **4.3 Controindicazioni**

Isotretinoina è controindicata nelle donne che sono gravide o che allattano (vedere paragrafo 4.6 “Gravidanza ed allattamento”).

Isotretinoina è controindicata nelle donne che sono potenzialmente fertili a meno che non siano soddisfatte tutte le condizioni previste nel Programma di Prevenzione della Gravidanza (vedere paragrafo 4.4 “Avvertenze speciali e opportune precauzioni d’impiego”).

Inoltre isotretinoina è controindicata nei pazienti

- con insufficienza epatica
- con valori eccessivamente elevati di lipidi plasmatici
- con ipervitaminosi A
- con ipersensibilità all’isotretinoina o a uno qualsiasi degli eccipienti
- in trattamento concomitante con tetracicline (vedere paragrafo 4.5 “Interazione con altri medicinali ed altre forme di interazione”)

### **4.4 Avvertenze speciali e opportune precauzioni d’impiego**

#### ***Programma di prevenzione della gravidanza:***

Questo medicinale è TERATOGENO.

Isotretinoina è controindicata nelle donne potenzialmente fertili a meno che la paziente non soddisfi tutte le seguenti condizioni del Programma di Prevenzione della Gravidanza:

- Deve essere affetta da acne grave (quali acne nodulare o conglobata o acne con rischio di cicatrici permanenti, resistenti a un ciclo adeguato di terapia standard con antibiotici sistemici e terapia topica. (vedere paragrafo 4.1 “Indicazioni terapeutiche”).
- Comprende il rischio teratogeno.
- Comprende la necessità di un rigoroso controllo a cadenza mensile.
- Comprende e accetta la necessità di una contraccezione efficace, senza interruzione, da 1 mese prima dell’inizio del trattamento, per tutta la durata del trattamento fino a 1 mese dopo la fine del trattamento. Dovrebbe essere utilizzata almeno una, e preferibilmente due, forme di contraccezione compreso un metodo barriera.
- Anche in caso di amenorrea la paziente deve seguire tutte le indicazioni per una contraccezione efficace.
- Deve essere in grado di attenersi alle misure contraccettive efficaci.
- E’ informata e comprende le potenziali conseguenze di una gravidanza e la necessità di consultarsi rapidamente con il medico in caso di rischio di gravidanza.
- Comprende la necessità e accetta di sottoporsi a un test di gravidanza subito prima di iniziare il trattamento, durante il trattamento e 5 settimane dopo la fine del trattamento.

- Ha confermato di aver compreso i rischi e le necessarie precauzioni legati all'utilizzo di isotretinoina.

Queste condizioni riguardano anche le donne al momento non sessualmente attive, a meno che il medico prescrittore non ritenga esistano valide ragioni indicanti l'assenza di rischio di gravidanza.

Il medico prescrittore deve assicurarsi che:

- La paziente soddisfi i requisiti di prevenzione della gravidanza precedentemente riportati, compresa la conferma di un adeguato livello di comprensione.
- La paziente abbia confermato di aver compreso i requisiti summenzionati.
- La paziente abbia utilizzato almeno uno e preferibilmente due metodi di efficace contraccezione, tra cui un metodo di barriera per almeno 1 mese prima dell'inizio della terapia, durante tutto il periodo del trattamento e per almeno 1 mese dopo il termine del trattamento.
- I risultati negativi dei test di gravidanza siano stati ottenuti prima, durante e 5 settimane dopo la fine del trattamento. Le date ed i risultati dei test devono essere documentati.

### **Contracezione**

Alle pazienti devono essere fornite informazioni complete sulla prevenzione della gravidanza e dovrebbe essere fornita una consulenza sulla contraccezione se non utilizzano un metodo efficace di contraccezione.

Come requisito minimo le pazienti a potenziale rischio di gravidanza devono utilizzare almeno un metodo efficace di contraccezione. Le pazienti dovrebbero utilizzare preferibilmente due metodi complementari di contraccezione, tra cui un metodo di barriera. La contraccezione deve essere proseguita per almeno 1 mese dopo il termine del trattamento con isotretinoina, anche nelle pazienti che presentino amenorrea.

### **Test di gravidanza**

Secondo la pratica medica, si raccomanda di eseguire nei primi tre giorni del ciclo mestruale, sotto supervisione del medico, test di gravidanza con un limite minimo di sensibilità di 25 mIU/ml, come segue.

#### Prima di iniziare la terapia:

Prima di iniziare la terapia, per escludere la possibilità di una gravidanza, si raccomanda l'esecuzione, con supervisione del medico, di un test di gravidanza di cui siano registrati data di esecuzione e risultato. Nelle pazienti con mestruazioni irregolari, il momento di questo test di gravidanza dovrebbe riflettere l'attività sessuale della paziente e dovrebbe essere eseguito circa 3 settimane dall'ultimo rapporto sessuale non protetto. Il medico prescrittore dovrebbe spiegare alla paziente i concetti della contraccezione.

Un test di gravidanza, con supervisione del medico, dovrebbe essere eseguito anche alla prescrizione iniziale o nei 3 giorni precedenti la visita di prescrizione, e dovrebbe essere eseguito dopo che la paziente ha utilizzato una contraccezione efficace per almeno 1 mese. Questo test di gravidanza dovrebbe fornire la certezza che la paziente non è gravida al momento di iniziare la terapia con isotretinoina.

#### Rinnovi della prescrizione

Le successive visite dovrebbero essere fissate ogni 28 giorni. La necessità di test di gravidanza mensili ripetuti, con supervisione del medico, dovrebbe essere determinata sulla base delle regolamentazioni locali, considerando l'attività sessuale della paziente e l'anamnesi mestruale recente (cicli irregolari, cicli saltati o amenorrea). Se indicati, i successivi test di gravidanza dovrebbero essere eseguiti il giorno della visita o nei 3 giorni precedenti la visita.

#### Termine del trattamento

Cinque settimane dopo il termine del trattamento, le pazienti dovrebbero sottoporsi a un test di gravidanza finale per escludere la gravidanza.

### Prescrizione e restrizioni della dispensazione

La prescrizione di isotretinoina alle donne in età fertile è limitata a un mese di terapia e la prosecuzione della terapia necessita di una nuova prescrizione. Il test di gravidanza, la consegna della prescrizione e la dispensazione di isotretinoina devono avvenire preferibilmente lo stesso giorno. La dispensazione di isotretinoina dovrebbe avvenire entro un massimo di 7 giorni dalla data di prescrizione.

### ***Pazienti maschi***

Non vi sono dati che suggeriscano che la fertilità dei pazienti maschi o la loro prole siano influenzate dall'assunzione di isotretinoina. I pazienti maschi dovrebbero comunque ricordare di non dare mai questo medicinale ad altre persone, particolarmente alle donne.

### ***Ulteriori precauzioni d'impiego***

I pazienti devono essere istruiti che non devono mai dare questo medicinale ad altre persone. Alla fine del trattamento le capsule non utilizzate devono essere restituite al farmacista.

I pazienti non devono donare il sangue durante il trattamento e per 1 mese dopo la sospensione del farmaco a causa del potenziale rischio per il feto di una donna gravida che dovesse ricevere tale sangue.

### ***Materiale educativo***

Per aiutare medici prescrittori, farmacisti e pazienti ad evitare l'esposizione del feto all'isotretinoina, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio fornisce del materiale educativo mirato a rafforzare le avvertenze circa la teratogenicità dell'isotretinoina, a dare consigli sulla contraccezione prima che venga iniziata la terapia e a dare indicazioni sulla necessità del test di gravidanza.

A tutti i pazienti, uomini e donne, devono essere date dal medico informazioni complete sul rischio di teratogenicità e le rigorose misure di prevenzione della gravidanza, come dettagliato nel Programma di Prevenzione della Gravidanza.

### ***Disturbi psichiatrici***

In pazienti in trattamento con isotretinoina sono stati segnalati depressione, sintomi psicotici e, raramente, tentativi di suicidio e suicidio (vedere paragrafo 4.8 "Effetti indesiderati").

È necessario porre particolare attenzione ai pazienti con precedenti di depressione e i segni della depressione vanno ricercati in tutti i pazienti che, se necessario, devono essere indirizzati verso un trattamento appropriato. La sospensione del trattamento, comunque, può non essere sufficiente per ridurre la sintomatologia psichiatrica e può quindi rendersi necessaria un'ulteriore valutazione psichiatrica o psicologica.

### ***Cute e annessi***

Un aggravamento dell'acne può verificarsi occasionalmente nel periodo iniziale di terapia, ma il fenomeno si risolve con il proseguimento della terapia, generalmente entro 7-10 giorni, e di solito non richiede un aggiustamento della dose.

Evitare l'esposizione prolungata ai raggi solari o alle radiazioni UV. Se necessario, utilizzare un prodotto antisolare ad alto fattore di protezione (almeno 15).

Evitare la dermoabrasione aggressiva o la laserterapia nei pazienti trattati con isotretinoina per un periodo di 5-6 mesi dopo la fine del trattamento a causa del rischio di cicatrici ipertrofiche in zone atipiche e, più raramente, ipo- o iper-pigmentazione postinfiammatoria nelle aree trattate. Evitare di utilizzare la ceretta depilatoria nei pazienti trattati con isotretinoina per un periodo di almeno 6 mesi dopo la fine del trattamento per il rischio di lacerazioni cutanee.

Evitare la somministrazione concomitante di isotretinoina e di prodotti topici antiacne ad azione cheratolitica o esfoliante in quanto si può avere un aumento dell'irritazione locale.

Raccomandare ai pazienti l'uso di una pomata grassa dall'inizio del trattamento in quanto isotretinoina può provocare secchezza della cute e delle labbra.

### ***Disturbi oculari***

La secchezza degli occhi, le opacità corneali, la riduzione della visione notturna e la cheratite solitamente si risolvono dopo la sospensione del trattamento. La secchezza degli occhi si può prevenire applicando un blando unguento oculare o delle lacrime artificiali. Durante il trattamento si può verificare intolleranza alle lenti a contatto per cui il paziente può essere costretto a portare gli occhiali.

E' stata segnalata anche la riduzione della visione notturna (vedere paragrafo 4.7 "Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari"). I pazienti con problemi visivi devono essere indirizzati a una visita oculistica e si deve prendere in esame la possibilità di sospendere isotretinoina.

### ***Disturbi dell'apparato muscoloscheletrico e tessuto connettivo***

Sono stati segnalati casi di mialgia, artralgia e aumento dei valori sierici di CPK in pazienti in trattamento con isotretinoina, soprattutto tra coloro che intraprendono attività fisiche intense (vedere paragrafo 4.8 "Effetti indesiderati").

Si sono verificate alterazioni ossee tra cui saldatura epifisaria prematura, iperostosi e calcificazione dei tendini e dei legamenti dopo diversi anni di somministrazione ad alte dosi per il trattamento dei disturbi della cheratinizzazione. I dosaggi, la durata del trattamento e la dose cumulativa totale in questi pazienti generalmente hanno superato di molto quelli raccomandati per il trattamento dell'acne.

### ***Ipertensione endocranica benigna***

Sono stati segnalati casi di ipertensione endocranica benigna, alcuni dei quali concernevano l'uso concomitante di tetracicline (vedere paragrafi 4.3 "Controindicazioni" e 4.5 "Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione"). I segni e i sintomi di ipertensione endocranica benigna sono cefalea, nausea e vomito, disturbi della vista e papilledema. Nei pazienti che sviluppano ipertensione endocranica benigna si deve far interrompere immediatamente il trattamento con isotretinoina.

### ***Disturbi epatobiliari***

Gli enzimi epatici devono essere controllati prima dell'inizio della terapia e 1 mese dopo, e successivamente ogni 3 mesi a meno che per motivi clinici non sia indicato un monitoraggio più frequente. Sono stati segnalati aumenti transitori e reversibili delle transaminasi epatiche. In molti casi queste alterazioni sono rimaste nell'ambito dei valori normali e i valori sono ritornati ai livelli iniziali nel corso del trattamento. Tuttavia, in caso di persistenti elevati livelli delle transaminasi, dovrebbe essere presa in considerazione la riduzione della dose o la sospensione del trattamento.

### ***Insufficienza renale***

L'insufficienza renale e lo scompenso renale non influenzano la farmacocinetica di isotretinoina. Pertanto, isotretinoina può essere somministrata a pazienti affetti da insufficienza renale. Si raccomanda, comunque, che in questi pazienti il trattamento sia iniziato con una dose ridotta e poi aumentata fino alla dose massima tollerata (vedere paragrafo 4.2 "Posologia e modo di somministrazione").

### ***Metabolismo Lipidico***

I lipidi sierici (valori a digiuno) devono essere controllati prima dell'inizio della terapia e 1 mese dopo, e successivamente ogni 3 mesi a meno che per motivi clinici non sia indicato un monitoraggio più frequente. Solitamente i lipidi sierici ritornano entro i valori normali riducendo la dose o sospendendo il trattamento e possono risolversi anche con una modificazione della dieta.

Dal momento che è stata collegata a un aumento dei livelli dei trigliceridi, isotretinoina deve essere sospesa nel caso in cui non sia possibile mantenere la trigliceridemia a un livello accettabile o in presenza di sintomi della pancreatite (vedere paragrafo 4.8 "Effetti Indesiderati"). Livelli superiori a 800 mg/dL o 9 mmol/l si associano a volte alla pancreatite acuta, che alle volte può essere fatale.

### ***Disturbi gastrointestinali***

Isotretinoina è stata associata a patologie infiammatorie dell'intestino (tra cui ileite regionale) in pazienti con anamnesi patologica negativa per disturbi intestinali. I pazienti che dovessero lamentare una diarrea grave (emorragica) devono interrompere immediatamente il trattamento con isotretinoina.

### ***Reazioni allergiche***

Sono stati segnalati rari casi di reazione anafilattica, in alcuni casi dopo esposizione topica ai retinoidi. Casi di reazioni allergiche cutanee non sono frequentemente segnalate. Sono stati segnalati casi gravi di vasculite allergica spesso con porpora (ecchimosi e chiazze rosse) agli arti e con interessamento non solo cutaneo. Le reazioni allergiche gravi comportano l'interruzione della terapia e un accurato controllo del paziente.

### ***Pazienti ad Alto Rischio***

Nei pazienti affetti da diabete, obesità, alcolismo o disturbi del metabolismo lipidico trattati con isotretinoina può essere necessario effettuare controlli più ravvicinati dei valori dei lipidi sierici (valori a digiuno) e/o della glicemia. Sono stati segnalati casi di glicemia elevata a digiuno e nuovi casi di diabete sono stati diagnosticati nel corso del trattamento con isotretinoina.

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

La contemporanea assunzione di vitamina A e isotretinoina è da evitare per il rischio di insorgenza di ipervitaminosi A.

Durante l'assunzione contemporanea di isotretinoina e di tetracicline sono stati segnalati casi di ipertensione endocranica benigna (pseudotumor cerebri). Quindi è da evitare il trattamento concomitante con le tetracicline (vedere paragrafi 4.3 "Controindicazioni" e 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 paragrafo 4.3 "Controindicazioni"). Se nonostante queste precauzioni si verificasse una gravidanza durante il trattamento con isotretinoina o nel mese successivo, ci sarebbe un alto rischio di gravissime e serie malformazioni fetali.**

Le malformazioni fetali associate al trattamento con isotretinoina comprendono anomalie del sistema nervoso centrale (idrocefalo, malformazioni/anomalie cerebellari microcefalia), dismorfismo facciale, palatoschisi, anomalie dell'orecchio esterno (assenza dell'orecchio esterno, canali uditivi esterni piccoli o assenti), anomalie oculari (microftalmia), anomalie cardiovascolari (malformazioni del conotrunko, come la tetralogia di Fallot, la trasposizione dei grossi vasi, i difetti del setto), anomalie del timo e anomalie delle paratiroidi. È presente anche un'aumentata incidenza di aborti spontanei.

Se si dovesse verificare una gravidanza durante il trattamento con isotretinoina, il trattamento deve essere interrotto e la paziente dovrebbe essere inviata da un medico specialista o con esperienza in teratologia per valutazione e consulto.

### **Allattamento:**

Dal momento che l'isotretinoina è altamente lipofila, il passaggio del farmaco nel latte materno è molto probabile. Per la possibilità di effetti indesiderati per la madre e il bambino, si deve evitare l'uso di isotretinoina nelle donne che allattano.

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

Durante il trattamento con isotretinoina si sono verificati un certo numero di casi di riduzione della visione notturna, in rare occasioni protrattasi dopo il trattamento (vedere paragrafi 4.4 "Avvertenze speciali e opportune precauzioni d'impiego" e 4.8 "Effetti indesiderati"). Poiché in alcuni pazienti

l'insorgenza è stata improvvisa, è necessario avvisare i pazienti di questa possibile evenienza e suggerire loro di fare attenzione nella guida e nell'uso di macchinari.

#### 4.8 Effetti indesiderati

I seguenti sintomi sono gli effetti indesiderati di isotretinoina segnalati più comunemente: secchezza delle mucose, per esempio delle labbra, cheilite, della mucosa nasale, epistassi e degli occhi, congiuntivite, secchezza della cute. Alcuni degli effetti indesiderati associati all'uso di isotretinoina sono correlati alla dose. Gli effetti indesiderati sono in genere reversibili dopo la riduzione della dose o la sospensione del trattamento, alcuni comunque, possono persistere dopo la sospensione del trattamento.

|                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                    |
|-----------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Infezioni:</i>                                         |                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Molto rari ( $\leq 1/10.000$ ):                           | Infezioni batteriche (mucocutanee) da Gram positivi                                                                                                                                                                                                |
| <i>Disturbi del sangue e sistema linfatico:</i>           |                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Molto comuni ( $\geq 1/10$ ):                             | Anemia, aumento della VES, trombocitopenia, trombocitosi                                                                                                                                                                                           |
| Comuni ( $\geq 1/100, < 1/10$ ):                          | Neutropenia                                                                                                                                                                                                                                        |
| Molto rari ( $\leq 1/10.000$ ):                           | Linfoadenopatia                                                                                                                                                                                                                                    |
| <i>Disturbi del sistema immunitario:</i>                  |                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Rari ( $\geq 1/10.000 < 1/1000$ ):                        | Reazione allergica della cute, reazioni anafilattiche, ipersensibilità                                                                                                                                                                             |
| <i>Disturbi del metabolismo e della nutrizione:</i>       |                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Molto rari ( $\leq 1/10.000$ ):                           | Diabete mellito, Iperuricemia                                                                                                                                                                                                                      |
| <i>Disturbi psichiatrici:</i>                             |                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Rari ( $\geq 1/10.000, < 1/1.000$ ):                      | Depressione                                                                                                                                                                                                                                        |
| Molto rari ( $\leq 1/10.000$ ):                           | Anomalie comportamentali, disturbi psicotici, tentativi di suicidio, suicidio                                                                                                                                                                      |
| <i>Disturbi del sistema nervoso:</i>                      |                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Comuni ( $\geq 1/100, < 1/10$ ):                          | Cefalea                                                                                                                                                                                                                                            |
| Molto rari ( $\leq 1/10.000$ ):                           | Ipertensione endocranica benigna, convulsioni, confusione                                                                                                                                                                                          |
| <i>Disturbi oculari:</i>                                  |                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Molto comuni ( $\geq 1/10$ ):                             | Blefarite, congiuntivite, secchezza degli occhi, Irritazione oculare                                                                                                                                                                               |
| Molto rari ( $\leq 1/10.000$ ):                           | Cecità notturna, cataratta, cecità ai colori (deficit della visione dei colori), intolleranza alle lenti a contatto, opacità corneale, ridotta visione notturna cheratite, papilledema (come segno di ipertensione endocranica benigna), fotofobia |
| <i>Disturbi dell'apparato uditivo e vestibolare:</i>      |                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Molto rari ( $\leq 1/10.000$ ):                           | Riduzione dell'udito                                                                                                                                                                                                                               |
| <i>Disturbi vascolari:</i>                                |                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Molto rari ( $\leq 1/10.000$ ):                           | Vasculite, (per esempio granulomatosi di Wegener, vasculite allergica)                                                                                                                                                                             |
| <i>Disturbi respiratori, del torace e del mediastino:</i> |                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Comuni ( $\geq 1/100, < 1/10$ ):                          | Epistassi, secchezza nasale, nasofaringite                                                                                                                                                                                                         |
| Molto rari ( $\leq 1/10.000$ ):                           | Broncospasmo (particolarmente in pazienti asmatici), raucedine                                                                                                                                                                                     |
| <i>Disturbi dell'apparato gastrointestinale:</i>          |                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Molto rari ( $\leq 1/10.000$ ):                           | Colite, ileite, secchezza della gola, emorragia gastrointestinale, diarrea emorragica, malattia infiammatoria intestinale, nausea, pancreatite (vedere paragrafo 4.4 "Avvertenze speciali e opportune precauzioni d'impiego")                      |
| <i>Disturbi epatobiliari</i>                              |                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Molto comuni ( $\geq 1/10$ ):                             | Aumento delle transaminasi (vedere paragrafo 4.4 "Avvertenze speciali e opportune precauzioni d'impiego")                                                                                                                                          |

|                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Molto rari ( $\leq 1/10.000$ ):                                        | Epatite                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <i>Disturbi della cute e annessi</i>                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Molto comuni ( $\geq 1/10$ ):                                          | Cheilite, dermatite, secchezza della cute, esfoliazione localizzata, prurito, eruzione eritematosa, fragilità cutanea (rischio di traumi da frizione)                                                                                                                           |
| Rari ( $\geq 1/10.000, < 1/1.000$ ):                                   | Alopecia                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Molto rari ( $\leq 1/10.000$ ):                                        | Acne fulminante, aggravamento dell'acne (esacerbazione dell'acne), eritema (facciale), esantema, disturbi a carico dei capelli, irsutismo, distrofia ungueale, paronichia, reazioni di fotosensibilità, granuloma piogeno, iperpigmentazione cutanea, aumento della sudorazione |
| <i>Disturbi dell'apparato muscoloscheletrico e tessuto connettivo:</i> |                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Molto comuni ( $\geq 1/10$ ):                                          | Artralgia, mialgia, mal di schiena (particolarmente nei pazienti adolescenti)                                                                                                                                                                                                   |
| Molto rari ( $\leq 1/10.000$ ):                                        | Artrite, calcinosi (dei legamenti e dei tendini), saldatura prematura epifisaria, esostosi (iperostosi), ridotta densità ossea, tendinite                                                                                                                                       |
| <i>Disturbi del sistema urinario</i>                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Molto Rari ( $\leq 1/10.000$ ):                                        | Glomerulonefrite                                                                                                                                                                                                                                                                |
| <i>Disordini generali e alterazioni del sito di somministrazione:</i>  |                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Molto Rari ( $\leq 1/10.000$ ):                                        | Tessuto di granulazione (aumentata formazione di), malessere                                                                                                                                                                                                                    |
| <i>Ricerche:</i>                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Molto comuni ( $\geq 1/10$ ):                                          | Aumento della trigliceridemia, riduzione delle lipoproteine ad alta densità                                                                                                                                                                                                     |
| Comuni ( $\geq 1/100, < 1/10$ ):                                       | Aumento della colesterolemia, aumento della glicemia, ematuria, proteinuria                                                                                                                                                                                                     |
| Molto Rari ( $\leq 1/10.000$ ):                                        | Aumento dei livelli ematici di creatinfosfochinasi                                                                                                                                                                                                                              |

*L'incidenza degli eventi avversi è stata calcolata dall'insieme dei dati degli studi clinici relativi a 824 pazienti e dai dati raccolti dopo la commercializzazione del farmaco.*

## 4.9 Sovradosaggio

Isotretinoina è un derivato della vitamina A. Benché la tossicità acuta di isotretinoina sia bassa, in caso di sovradosaggio accidentale si possono manifestare segni di ipervitaminosi A. Le manifestazioni di di tossicità acuta da vitamina A comprendono cefalea intensa, nausea o vomito, confusione, irritabilità e prurito. Segni e sintomi di sovradosaggio accidentale o deliberato di isotretinoina sono molto probabilmente identici. E' prevedibile che i sintomi siano reversibili e non richiedano un trattamento.

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: preparato antiacne per uso sistemico, codice ATC: D10BA01

#### *Meccanismo d'azione*

L'isotretinoina è uno stereoisomero dell'acido all-trans retinoico (tretinoina). L'esatto meccanismo d'azione di isotretinoina non è ancora stato chiarito nei dettagli, ma è stato accertato che il miglioramento che si osserva nel quadro clinico dell'acne grave è associato all'inibizione dell'attività delle ghiandole sebacee e a una riduzione dimostrata istologicamente delle dimensioni delle ghiandole sebacee. Inoltre è stato accertato un effetto antinfiammatorio dell'isotretinoina a livello cutaneo.

#### *Efficacia*

Una eccessiva corneificazione del rivestimento epiteliale dell'unità pilosebacea porta alla deposizione di cellule cornee all'interno del dotto e al blocco dello stesso da parte della cheratina e dell'eccesso di sebo. Ne consegue la formazione di un comedone e, alla fine, lo sviluppo di lesioni infiammatorie. Isotretinoina inibisce la proliferazione delle cellule che producono il sebo e sembra agire nei confronti dell'acne ripristinando il normale processo di differenziazione cellulare. Il sebo costituisce il principale substrato per la crescita del *Propionibacterium acnes* per cui la riduzione della produzione di sebo inibisce la colonizzazione batterica del dotto.

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

### **Assorbimento**

L'assorbimento dell'isotretinoina attraverso il tratto gastroenterico è variabile e dose-lineare oltre l'intervallo terapeutico; la biodisponibilità assoluta dell'isotretinoina non è stata determinata, dal momento che il principio attivo non è disponibile come preparazione iniettabile per via endovenosa per uso umano., ma l'estrapolazione da studi condotti su cani suggeriscono una biodisponibilità sistemica molto bassa e variabile. Se il farmaco viene assunto con il cibo la biodisponibilità dell'isotretinoina raddoppia rispetto all'assunzione a digiuno.

### **Distribuzione**

L'isotretinoina è legata in larga misura alle proteine plasmatiche, principalmente all'albumina (99,9%). Il volume di distribuzione dell'isotretinoina nell'uomo non è stata determinata dal momento che l'isotretinoina non è disponibile come preparazione iniettabile per via endovenosa per uso umano. Pochi dati sono disponibili circa la distribuzione tissutale dell'isotretinoina nell'uomo. Le concentrazioni di isotretinoina nell'epidermide sono solo la metà di quelle sieriche. Le concentrazioni plasmatiche di isotretinoina sono circa di 1.7 volte quelle del sangue intero per la scarsa penetrazione di isotretinoina nei globuli rossi.

### **Metabolismo**

In seguito alla somministrazione orale di isotretinoina, nel plasma sono stati identificati tre metaboliti principali: 4-ossi-isotretinoina, tretinoina (acido all-trans retinoico) e 4-ossi-tretinoina. I metaboliti dell'isotretinoina hanno mostrato di essere biologicamente attivi in diversi studi *in vitro*.

Uno studio clinico ha dimostrato che la 4-ossi-isotretinoina somministrata per via orale contribuisce significativamente all'attività dell'isotretinoina (riduzione significativa del tasso di secrezione sebacea, senza effetti sulle concentrazioni plasmatiche di isotretinoina e tretinoina). Altri metaboliti minori comprendono i derivati glucuronati. Il maggior metabolita è 4-ossi-isotretinoina con concentrazioni plasmatiche allo steady-state di 2,5 volte superiori a quelle del farmaco originale

Isotretinoina e tretinoina (acido all-trans retinoico) presentano un metabolismo reversibile (interconversione), il metabolismo della tretinoina è perciò legato a quello dell'isotretinoina. Si stima che circa il 20-30% di una dose di isotretinoina sia metabolizzato per isomerizzazione.

La circolazione enteroepatica può giocare un ruolo significativo nella farmacocinetica di isotretinoina nell'uomo. Studi metabolici *in vitro* hanno dimostrato che diversi enzimi CYP sono coinvolti nella trasformazione metabolica dell'isotretinoina in 4-ossi-isotretinoina e tretinoina. Non sembra esserci una forma isomerica predominante sulle altre. Isotretinoina e i suoi metaboliti non influenzano significativamente l'attività CYP.

### **Eliminazione**

Dopo somministrazione orale di isotretinoina marcata, nelle urine e nelle feci sono state ritrovate quote del farmaco all'incirca uguali. Dopo somministrazione orale di isotretinoina, l'emivita di eliminazione terminale del farmaco immodificato in pazienti affetti da acne è in media di 19 ore. L'emivita di eliminazione terminale della 4-ossi-isotretinoina è più lunga, in media pari a 29 ore.

L'isotretinoina è un retinoide fisiologico e le concentrazioni dei retinoidi endogeni vengono raggiunte all'incirca entro due settimane dopo la fine del trattamento con isotretinoina.

## Farmacocinetica in speciali gruppi di pazienti

Dal momento che l'isotretinoina è controindicata nei pazienti con insufficienza epatica, le informazioni sulla cinetica dell'isotretinoina in questo gruppo di pazienti sono limitate. L'insufficienza renale non riduce significativamente la clearance plasmatica di isotretinoina o 4-ossi-isotretinoina.

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

#### **Tossicità acuta**

La tossicità acuta orale di isotretinoina è stata determinata in diverse specie animali. La DL50 è circa 2000 mg/kg nel coniglio, circa 3000 mg/kg nel topo e oltre 4000 mg/kg nel ratto.

#### **Tossicità cronica**

Uno studio a lungo termine condotto sul ratto per oltre 2 anni (con dosaggi di isotretinoina 2, 8, 32 mg/kg/die) ha prodotto evidenze di parziale perdita del pelo e innalzamento dei livelli ematici di trigliceridi nel gruppo trattato con la dose più elevata. Lo spettro di effetti indesiderati di isotretinoina nei roditori ricorda perciò da vicino quello provocato dalla vitamina A, ma non comprende le imponenti calcificazioni a livello di tessuti e organi osservate con la somministrazione di vitamina A nel ratto. Le modificazioni osservate negli epatociti con vitamina A non si sono verificate con isotretinoina.

Tutti gli effetti secondari dell'ipervitaminosi A osservati sono risultati reversibili spontaneamente alla sospensione del trattamento. Anche gli animali da esperimento in scarse condizioni generali hanno recuperato nel corso di 1-2 settimane.

#### **Teratogenicità**

Come altri derivati della vitamina A, isotretinoina è stata dimostrata essere teratogena ed embriotossica negli animali da esperimento.

Considerato il potenziale teratogeno di isotretinoina vi sono conseguenze terapeutiche per la somministrazione in pazienti in età fertile (vedere paragrafi 4.3 "Controindicazioni", 4.4 "Avvertenze speciali e opportune precauzioni d'impiego" e 4.6 "Gravidanza ed allattamento").

#### **Fertilità**

Isotretinoina, a dosi terapeutiche, non influenza il numero, la motilità e la morfologia degli spermatozoi e non mette a rischio la formazione e lo sviluppo dell'embrione per quanto compete il maschio che assuma isotretinoina.

#### **Mutagenicità**

Isotretinoina non si è dimostrata essere mutagena né cancerogena nelle prove *in vitro* o nelle prove *in vivo* su animali.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

(Vedere Allegato I – Da completare a livello locale)

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

<3 anni><26 mesi>

(Da completare a livello locale)

#### **6.4 Speciali precauzioni per la conservazione**

Conservare a temperatura non superiore ai 25°C.

<Conservare le capsule nei blister e tenere i blister nell'astuccio di cartone per tenerli al riparo dalla luce e dall'umidità.>

(Vedere Allegato I – Da completare a livello locale)

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

(Vedere Allegato I – Da completare a livello locale)

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate

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

Nessuna istruzione particolare.

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

(Vedere Allegato I – Da completare a livello locale)

### **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**