RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE
Isotretinoina Stiefel crema 0,05%

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA
1 g di crema contiene 0,5 mg di isotretinoina (0,05% peso/peso).

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

3. FORMA FARMACEUTICA
Crema

Descrizione: crema di colore giallo pallido

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche
Isotretinoina Stiefel è indicata per il trattamento topico dell'acne volgare nelle forme da lievi a moderate, soprattutto per le forme prevalentemente comedoniche.
La crema è particolarmente adatta per pazienti con pelle secca.

4.2 Posologia e modo di somministrazione
Adulti e adolescenti

Applicare Isotretinoina Stiefel in piccola quantità su tutta la zona interessata una o due volte al giorno preferibilmente dopo aver lavato ed asciugato la cute.

In caso di eccessiva irritazione (rossore, esfoliazione o disagio), i pazienti devono ridurre la frequenza di applicazione o interrompere temporaneamente il trattamento. La frequenza normale di applicazione deve essere ripresa una volta che l'irritazione sia scomparsa. Il trattamento deve essere sospeso se l'irritazione persiste.

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

Dopo l'applicazione di Isotretinoina Stiefel i pazienti devono lavarsi le mani.

I pazienti devono essere informati che l'eccessiva applicazione non migliorerà l'efficacia, ma può aumentare il rischio di irritazione della pelle.

Uso nei bambini
La sicurezza e l'efficacia di isotretinoina topica nei bambini prima della pubertà non sono state stabilite, quindi isotretinoina non è raccomandata per l'uso in questa popolazione.

Uso negli anziani
Non ci sono raccomandazioni specifiche in quanto l'acne volgare si presenta raramente negli anziani.

4.3 Controindicazioni
Isotretinoina Stiefel non deve essere utilizzata nei pazienti con ipersensibilità nota al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

Isotretinoina Stiefel è controindicata in gravidanza e durante l'allattamento (vedere paragrafo 4.6).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego
Deve essere evitato il contatto con bocca, occhi, mucose e con cute abrasa.

Prestare attenzione a non lasciare che il medicinale si accumuli nelle pieghe della pelle e nelle pieghe nasolabiali.

Documento reso disponibile da AIFA il 20/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

A causa della natura irritante di Isotretinoina Stiefel, si deve prestare attenzione quando si applica alle zone sensibili della pelle, come il collo, o in pazienti con concomitante rosacea o dermatite periorale. Isotretinoina Stiefel deve anche essere usata con cautela nei pazienti che hanno avuto un problema a tollerare in passato questo o prodotti a base di retinoidi analoghi.

A causa della potenziale capacità di indurre gravi irritazioni, l'applicazione sulla pelle eczematosa deve essere evitata.

Isotretinoina Stiefel deve essere usata con cautela nei pazienti con anamnesi di fotoallergia.

Poiché Isotretinoina Stiefel può aumentare la sensibilità alla luce solare, non si deve fare uso di lampade artificiali e si devono evitare o ridurre al minimo esposizioni deliberate e prolungate al sole. Quando non è possibile evitare l'esposizione alla luce solare forte, i pazienti devono essere informati di utilizzare un prodotto con protezione solare e indossare indumenti protettivi. A causa del potenziale di indurre fotosensibilità, con conseguente maggior rischio di scottatura, Isotretinoina Stiefel deve essere usata con cautela nei pazienti con una storia personale o familiare di tumore della pelle.

Se un paziente ha delle scottature, queste devono essere risolte prima di usare Isotretinoina Stiefel.

L'uso concomitante di terapie topiche per l'acne deve essere fatto con cautela perché potrebbe verificarsi un effetto irritante cumulativo. Se si verificano irritazione o dermatite, ridurre la frequenza di applicazione o interrompere temporaneamente il trattamento e riprendere una volta che l'irritazione sia scomparsa. Il trattamento deve essere sospeso se l'irritazione persiste.

Il glicole propilenico può causare irritazione cutanea.

L'alcool cetostearilico può causare reazioni cutanee locali (ad es. dermatiti da contatto).

Il clorocresolo può causare reazioni allergiche.
L'idrossitoluene butilato (BHT) può causare reazioni cutanee locali (ad es. dermatiti da contatto), o irritazione agli occhi e alle mucose.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

L'applicazione concomitante di agenti ossidanti, come il benzoilperossido, deve essere evitata poiché essi possono ridurre l'efficacia di isotretinoina per uso topico. Se è richiesta la terapia combinata, i prodotti devono essere applicati in diversi momenti della giornata (ad esempio, uno al mattino e l'altro alla sera).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

L'Isotretinoina per uso topico è controindicata durante la gravidanza e nelle donne in età fertile a meno che durante il trattamento non venga utilizzato un efficace metodo di contraccezione. Il trattamento deve essere sospeso un ciclo prima del concepimento programmato.

Esistono dati limitati sull'uso di isotretinoina topica nelle donne in gravidanza. Tuttavia, gli studi condotti su un totale di 1535 donne esposte a tretinoina topica (un isomero di isotretinoina) nella fase precoce della gravidanza non hanno fornito prove di un aumentato rischio di anomalie congenite, tra cui embriopatia da acido retinoico o altri difetti strutturali maggiori.

Nella pratica clinica tuttavia, l'uso di tretinoina topica nella fase precoce della gravidanza è stato temporaneamente associato a embriopatia specifica da acido retinoico. Ci sono anche alcune segnalazioni di un raro difetto di nascita, oloprosencefalia (difetti associati con lo sviluppo incompleto della linea mediana del proencefalo). L'importanza di queste segnalazioni in termini di rischio per il feto è incerta, dato che nessuna associazione causale è stata stabilita da questi casi, e questi effetti non sono stati riprodotti.

Somministrati per via orale, i retinoidi sono stati associati ad anomalie congenite. Quando usata secondo prescrizione, c'è un trascurabile assorbimento sistemico di isotretinoina somministrata per via topica. Tuttavia, il rischio non può essere escluso poiché ci possono essere altri fattori che contribuiscono ad un'aumentata esposizione sistemica.

Documento reso disponibile da AIFA il 20/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Allattamento

Ci sono informazioni insufficienti sull'escrezione di isotretinoina topica nel latte materno.

Non si può escludere un rischio per i neonati/infanti.

Deve essere presa la decisione se interrompere l'allattamento o interrompere/astenersi dalla terapia con isotretinoina prendendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio della terapia per la donna.

Fertilità

Non esistono dati sull'effetto dell'isotretinoina topica sulla fertilità negli esseri umani, ma l'isotretinoina a dosi terapeutiche per via orale non influisce sul numero, la motilità e la morfologia degli spermatozoi.

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

4.8 Effetti indesiderati
La frequenza delle reazioni avverse descritte di seguito è definita utilizzando la seguente convenzione: molto comune (≥1/10), comune (≥1/100, <1/10), non comune (≥ 1/1000, <1/100); raro (≥ 1/10.000, <1/1000), molto raro (<1/10.000).
All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Molto comune: eritema al sito di applicazione, esfoliazione della pelle, dolore cutaneo, prurito al sito applicazione, irritazione della pelle, dolorabilità della cute, sensazione di bruciore della pelle, bruciore sito di applicazione, secchezza della pelle.

Le reazioni avverse sopra descritte, viste più frequentemente con il dosaggio superiore della crema allo 0,1%, sono generalmente moderate e di solito diminuiscono con la prosecuzione del trattamento.

Le reazioni avverse seguenti sono basate su segnalazioni post-commercializzazione. Poiché questi casi si riferiscono ad una popolazione di dimensione incerta e sono soggetti a fattori confondenti, non è possibile stimare in modo attendibile la loro frequenza, ma in realtà le seguenti reazioni si vedono raramente.
Non nota: iperpigmentazione della pelle, ipopigmentazione cutanea, reazioni di fotosensibilità.

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

4.9 Sovradosaggio
L'ingestione di un tubo da 30 g di isotretinoina topica si tradurrebbe in una minore esposizione di quella che si raggiunge con il dosaggio raccomandato di isotretinoina per via orale. Di conseguenza, il verificarsi teorico di sintomi di sovradosaggio (ad es. ipervitaminosi A) è altamente improbabile.

Trattamento

Ulteriori trattamenti devono essere effettuati in accordo con il quadro clinico o, se disponibili, secondo le raccomandazioni del centro nazionale antiveleni.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Documento reso disponibile da AIFA il 20/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Categoria farmacoterapeutica: retinoidi per uso topico nell'acne, isotretinoina.

Codice ATC: D10AD04

Meccanismo d'azione

L'isotretinoina è strutturalmente e farmacologicamente correlata alla vitamina A, che regola la crescita e la differenziazione delle cellule epiteliali. Si pensa che applicata topicamente isotretinoina agisca in modo analogo al suo stereoisomero, tretinoina, e:

• stimoli la mitosi a livello epidermico
• riduca la coesione intercellulare nello strato corneo
• contrasti la caratteristica ipercheratosi dell'acne volgare
• favorisca la desquamazione, prevenendo la formazione di lesioni
• faciliti un aumento nella produzione di cellule sebacee epidermiche meno coese, che sembra promuovere l'iniziale espulsione di comedoni e prevenire la loro formazione successiva.

Isotretinoina è dotata di effetti anti-infiammatori topici. Applicata topicamente inibisce la migrazione dei leucociti polimorfonucleati indotta dal leucotriene B4, effetto che determina l'azione anti-infiammatoria di isotretinoina topica. Una significativa inibizione è stata prodotta da isotretinoina applicata topicamente, ma solo una debole inibizione è stata determinata da parte della tretinoina. Questo può spiegare il ridotto effetto di *rebound* osservato con isotretinoina topica in confronto alla tretinoina topica.

Effetti farmacodinamici

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

Ci sono studi che mostrano un'attività simile a quelle sistemiche, quando somministrata per via topica. L'inibizione della produzione di sebo da parte isotretinoina topica è stata dimostrata sulle orecchie e gli organi laterali del criceto siriano. L'applicazione di isotretinoina sull'orecchio per 15 giorni ha portato ad una riduzione del 50% delle dimensioni delle ghiandole sebacee, e l'applicazione sull'organo laterale ha prodotto una riduzione del 40%. L'applicazione topica di isotretinoina ha anche dimostrato di avere un effetto sulla differenziazione epidermica della pelle del topo rhino. La riduzione delle dimensioni delle cisti dell'utricolo o superficiali che portano a follicoli di aspetto normale era una caratteristica predominante del trattamento con isotretinoina ed è stata utilizzata per quantificare gli effetti inibenti la cheratinizzazione di isotretinoina.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento
L'assorbimento percutaneo di isotretinoina crema è trascurabile.
In uno studio di massimizzazione dell'assorbimento di isotretinoina, l'applicazione giornaliera di 10 g 0,1% peso/peso di isotretinoina crema per 42 giorni consecutivi nei pazienti con pelle danneggiata dall'esposizione a raggi UV ha evidenziato concentrazioni di isotretinoina solo leggermente elevate. I livelli si sono mantenuti inferiori a 2 ng/ml, rispetto ai livelli basali di circa 1,2 ng/ml. Anche se si è verificato un aumento medio del 48% di isotretinoina plasmatica nell'area sotto la curva (AUC_{24hr}), questo aumento è inferiore a quello rilevato dopo un supplemento giornaliero di vitamina A.
In seguito all'applicazione di una crema contenente isotretinoina marcata con ^{14}C sulla cute sana di volontari è stato possibile ritrovare lo 0,03% della dose applicata per via topica mediante la valutazione della radioattività dei campioni di sangue, urine e feci.

Distribuzione

Isotretinoina sistemica (orale) si lega alle proteine plasmatiche, principalmente all'albumina, in percentuali superiori al 99,9%.

Metabolismo

Documento reso disponibile da AIFA il 20/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

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

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

Eliminazione

Dopo somministrazione per via sistemica (orale) di una dose di 80 mg di ^{14}C-isotretinoina, la radioattività nel sangue diminuisce con una emivita di 90 ore. I metaboliti di isotretinoina ed eventuali coniugati sono definitivamente eliminati nelle feci e nelle urine in quantità simili (per un totale da 65% a 83%).

5.3 Dati preclinici di sicurezza
Carcinogenesi / mutagenesi

In uno studio di carcinogenesi nei ratti Fischer 344 trattati con isotretinoina per via orale fino a 32 mg/kg/die, vi è stato un aumento dell'incidenza di feocromocitomi rispetto ai controlli in entrambi i sessi a 32 mg/kg/die e nei maschi a 8 mg/kg/die. Dato l'alto tasso di frequenza spontanea di insorgenza di feocromocitoma nei ratti Fischer 344, la rilevanza di questo tumore per l'uomo è incerto.

Gli studi condotti su topi nudi suggeriscono che la concomitante esposizione cutanea all'isotretinoina a dosi fino a 500 mg/kg può aumentare il potenziale cancerogeno di irradiazione da raggi UV. L'importanza di questi studi per l'uomo non è chiara.

Il potenziale mutageno di isotretinoina è stato valutato per le aberrazioni cromosomiche con il saggio di Ames con e senza attivazione metabolica S9 e nella cellula di polmone di criceto cinese, cui entrambi sono risultati negativi.

Tossicologia riproduttiva

Fertilità

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

Nei cani, dopo circa 30 settimane con dosi di isotretinoina a livelli da 20 o 60 mg/kg/die è stata osservata atrofia testicolare. Tuttavia, negli studi su uomini trattati con isotretinoina per via orale, non sono stati osservati effetti significativi sui parametri seminali.

Gravidanza

Studi sulla riproduzione condotti nel coniglio con isotretinoina gel applicato localmente fino a 60 volte la dose umana non hanno rivelato alcun danno per il feto.
L'applicazione topica di dosi elevate di tretinoina (un isomero di isotretinoina) induce tossicità materna, che limita la dose massima ad un livello inferiore a quello potenzialmente associato ad alterazioni embriofetali con altre vie di somministrazione.
In uno studio, le dosi topiche di una soluzione di etanolo allo 0,1%, somministrate a ratti Wistar nei giorni gestazionali (GDS) da 6 a 16, non sono state tollerate a 10 mg/kg/die, causando una grave tossicità locale e sistemica materna. La prole di madri che avevano ricevuto somministrazione di 5 mg/kg pesava significativamente meno rispetto ai controlli. La tossicità materna (aumento di peso e consumo di cibo ridotti) era evidente anche a dosi di 2,5 mg/kg/giorno o più. Un aumento significativo della frequenza di costole soprannumerarie è stato osservato a questa dose, un risultato ritenuto aspecifico o derivato dalla madre.

Documento reso disponibile da AIFA il 20/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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

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

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Paraffina Liquida Leggera,
Di-n-Butil Adipato,
Macrogol stearil etere,
Glicole Propilenico,
Alcool Cetostearilico,
Alcool Benzilico,
PEG-5 Gliceril Stearato,
Carbomero,
Clorocresolo,
Idrossido di Sodio,
Idrossitoluene Butilato (BHT),
Acqua Purificata

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

a) Per il prodotto in confezionamento integro: 2 anni
b) Dopo la prima apertura del contenitore: fino alla data di scadenza indicata

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 25° C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Tubi in alluminio sigillati con membrana, internamente laccati, chiusi con tappo a vite di polietilene, confezionati in astuccio. Confezioni: 25, 30, 40 e 50 g.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AIC n°034912016 - Isotretinoina Stiefel crema 0,05 % tubo da 30 g.

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Settembre 2000/Novembre 2007

10. DATA DELLA REVISIONE DEL TESTO

Documento reso disponibile da AIFA il 20/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco