



14° Meeting di Aggiornamento Acne e Dermatosi Correlate

ACNE FERRARA (AC FE)
24-25 Novembre 2017

Isotretinoina: come convincere gli scettici

Valeria Scuderi, Vincenzo Bettoli

Dipartimento Scienze Mediche, U.O. Dermatologia - Azienda Ospedaliero-Universitaria di Ferrara
(Direttore Prof.ssa M. Corazza)

Ac - Fe



HS - Fe



COMMUNICATION ABOUT ISOTRETINOIN

MD → PATIENT

How should it be

How it is

What to do to improve



COMMUNICATION ABOUT ISOTRETINOIN

MD → PATIENT

How should it be

How it is

What to do to improve



How should it be

Information:

- complete
- scientifically correct
- balanced
- clear
- easily understandable by all the patients
- not inducing misunderstandings
- make decision taking as easier as possible
- facilitating in getting the best clinical outcome
- facilitating in managing possible side effects
- avoiding "nocebo effect"



COMMUNICATION ABOUT ISOTRETINOIN

MD → PATIENT

How should it be

How it is

What to do to improve



Information about a drug:

- Written: *informative leaflet* (official one) AIFA in Italy
so called "small liar" (you read it you never take it)
advertising material (distributed by the companies)
- Verbal (MD, GP, Pharm)
- Official: scientific network (press and web)
- Unofficial: non scientific network (press and web)
 - Content
 - Modality of delivery



Drugs' leaflet

- 1) Europe: written by the companies and approved by EMA
- 2) Italy: written by the companies and approved by AIFA

Components of the board ?

Is an expert / specialist (dermatologist) included ?

Burocratic references:

-Directive 2001/83/CE

-Legislation "decreto" 219/2006: Italian acquisition of the directive 2001/83/CE



Drug's Information Material

General rules to follow in preparing drugs' I.M.

Direttiva 2001/83/CE del parlamento europeo e del consiglio

Viene redatto in conformità del riassunto delle caratteristiche del prodotto. Contiene informazioni su:

- **Identification of the drug** (denominazione, composizione qualitativa completa, forma farmaceutica e contenuto in peso, volume o unità di somministrazione, categoria farmaco-terapeutica, nome e indirizzo del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio)
- **Therapeutic indications**
- **Relevant info to know before taking the drug** (controindicazioni, opportune precauzioni d'uso, interazioni con altri medicinali e di qualsiasi altro genere, avvertenze speciali)
- **Instructions for a correct use** (posologia, modo e via di somministrazione, frequenza di somministrazione)
- **Side effects and actions to take** effetti collaterali negativi e contromisure da prendere all'occorrenza
- **Expiration date** rinvio alla data di scadenza che figura sull'imballaggio (con avvertenza contro qualsiasi superamento di tale data; precauzioni speciali per la conservazione, avvertenza relativa a segni visibili di deterioramento)
- **Date of the last revision of the leaflet** data dell'ultima revisione del foglietto illustrativo



Il foglietto illustrativo: tra strumento comunicativo e documento regolatorio

AIFA - Ministero della Salute

sura. Ed è sul filo di questa ambivalenza che si gioca il delicato compromesso tra la completezza delle informazioni che devono contenere e la chiarezza con la quale vengono date; tra la funzione cautelativa per l'azienda produttrice e quella informativa per l'utente. Compromesso che spesso pende a favore della prima svilendo il vero significato di quello che dovrebbero essere: un "distillato" dei dati che si trovano anche nei documenti più tecnici e rivolti agli esperti del settore, con la specificità, però, di fornire ai pazienti tutte le informazioni utili al corretto utilizzo dei farmaci¹. Lavori



Il foglietto illustrativo: tra strumento comunicativo e documento regolatorio

AIFA - Ministero della Salute

Compromise between:

- a) **Completeness of the information**
 - b) **Clarity with which they are given**
-
- a) **Cautionary function for the company**
 - b) **Correctness of the information for the patient**



Il foglietto illustrativo: tra strumento comunicativo e documento regolatorio

AIFA - Ministero della Salute

In effetti, oltre alle specifiche informazioni standard che gli enti regolatori esigono dalle aziende, le case farmaceutiche sono libere di aggiungere tutte le indicazioni che ritengano più idonee. Naturalmente, tali indicazioni devono

Companies are free to add all the indications they consider relevant



Il foglietto illustrativo: tra strumento comunicativo e documento regolatorio

AIFA - Ministero della Salute

prodotto è stato approvato. Il risultato è che farmaci prodotti da aziende farmaceutiche diverse, ma contenenti lo stesso principio attivo, possono essere accompagnati da fogli illustrativi che presentano tra loro discrepanze.

Products with the same active agent, informative leaflets with discrepancies



Oral Isotretinoin

- The most effective drug in acne
- Trend to reduce the use of antibiotics
- Trend to consider the side effects of E/P
- Topical products: possible effect in moderate/severe acne
- Role of O.I. in acne treatment is increasing in importance
- The potential of this drug should be supported



O.I. information material (AIFA): 4 Italian products - comparison availability: 1,2,3 - 10/6/2016, 4 - 26/5/2017

Items	1°	2°	3°	4°
Definitio Med. Equivalent	No	No	No	Yes
Indications	Severe forms of acne (conglobate, nodular or with a risk of permanent scarring), resistant to adequate courses of standard therapy with Atb and topicals	Idem	Idem	Severe acne: these types, called nodular' or 'conglobate' may induce permanent scars These types of acne must be resistant to other treatments, including Atb and topicals
Limits of age	Over 12, no prepuberty (?)	Just in: Dose – children. No data No indication	Over 12, no prepuberty (?)	Over 12, if concluded (?) puberty changes
Prescriber	Experienced MD	Dermatologist	Experienced MD	Dermatologist



O.I. information material (AIFA): 4 Italian products - comparison

Items	1°	2°	3°	4°
Mention of drug at risk (?)	Yes	Yes	No	No
Not to use if:				
Allergy to active agent	Yes (?)	Yes (?)	Yes (?)	No
Allergy to soy and peanuts	Yes	Yes	Yes	Yes
High blood level of Cholesterol and Triglycerides	Yes	Yes (excessively elevated levels)	Yes	Yes (very high levels)
Pregnancy, lactation, liver problems, hyper Vit A, tetracyclines assumption	Yes	Yes	Yes	Yes



O.I. information material (AIFA): 4 Italian products - comparison

Items	1°	2°	3°	4°
Side Effects*				
Psychiatric SE	(L) (M) – same as other SE (C) as severe SE May induce or worse mental disturbances.	(L) (M): same as other SE C) as other SE Rare - Depress: anxiety, aggressiv, mood alteration Very rare: anomalies of behaviour, suicide and attempt of suicide (ADV): minimal consideration	(L) (M) same as other SE (long and detailed description) (ADV) after teratogenicity but same (M) No demonstration of causal link between drug and psychiatric symptoms	(L) (M) same as other SE (C) Mental health problems: Rare: depression (up to 1 / 1.000) Very rare: psychosis, suicide (up to 1 / 10.000)

* Modality (M) Content (C) Leaflet (L) Advertisement (ADV)



O.I. information material (AIFA): 4 Italian products - comparison

Items	1°	2°	3°	4°
Liver	(L) (M) as other SE C) increase of transaminases: very common (at least 1 / 10 treated cases) Hepatitis (very rare – up to 1 / 10.000)	(L) (M) as other SE C) increase of transaminases: very common (at least 1 / 10 treated cases) Liver inflammation?: very rare (up to 1 / 10.000)	Idem	Idem
Lipids	(L) (M) as other SE C) Increase of triglycerides and reduction of HDL: very common Increase of cholesterol: common	Idem	Idem	(L) (M)as others (C) Mentioned only cholesterol



Ferrara, 1-8-2017

La presente in nome e per conto del signor

per richiedere il risarcimento dei danni

tutti causati dalla prescrizione da parte del dr. Bettoli di una terapia con isotretinoina che ha causato al mio assistito una malattia infiammatoria intestinale (rettocolite ulcerosa).

In data 7 ottobre 2014, infatti, _____ accedeva presso l'Ambulatorio dell'Acne e delle Dermatosi Correlate dell'azienda Ospedaliero- Universitaria di Ferrara, per un quadro di *“acne polimorfa giovanile del volto e del dorso già trattata con antibiotici sistemici”*.

Veniva dunque prescritta, previa effettuazione di esami ematochimici, da parte del dott. Bettoli una Terapia con *“isotretinoina Difa Cooper 10 mg al di per 15 gg poi passa a 15 mg fino al controllo”*.



[Lee SY¹](#), [Jamal MM](#), [Nguyen ET](#), [Bechtold ML](#), [Nguyen DL](#).

Does exposure to isotretinoin increase the risk for the development of inflammatory bowel disease? A meta-analysis. [Eur J Gastroenterol Hepatol](#). 2016 Feb;28(2):210-6.

CONCLUSION:

Isotretinoin exposure is not associated with an increased risk of developing both ulcerative colitis and Crohn's disease.

[Coughlin SS¹](#). Clarifying the Purported Association between Isotretinoin and Inflammatory Bowel Disease. [J Environ Health Sci](#). 2015;1(2).

Conclusions:

Although epidemiologic study findings are generally consistent with a correct temporal relationship (i.e., exposure to isotretinoin preceded the onset of inflammatory bowel disease), Crohn's disease and ulcerative colitis often have an insidious onset with some symptoms occurring well before a clinical diagnosis of inflammatory bowel disease is made.

Taken overall, results from epidemiologic (case-control and cohort) studies completed to date do not show a consistent association between isotretinoin use and risk of inflammatory bowel disease. There is no clear evidence of a causal link.



[Racine A](#)¹, [Cuerq A](#)², [Bijon A](#)³, [Ricordeau P](#)², [Weill A](#)², [Allemand H](#)², [Chosidow O](#)⁴,
[Boutron-Ruault MC](#)³, [Carbonnel F](#)¹. Isotretinoin and risk of inflammatory bowel disease: a
French nationwide study. [Am J Gastroenterol](#). 2014 Apr;109(4):563-9. doi: 10.1038/ajg.2014.8.
Epub 2014 Feb 18.

CONCLUSIONS:

In this population-based case-control study, isotretinoin use was not associated with increased UC risk but was associated with a decreased CD risk. This study provides reassuring data for people using isotretinoin.



[Rashtak S, Khaleghi S, Pittelkow MR, Larson JJ, Lahr BD, Murray JA.](#)
[Isotretinoin exposure and risk of inflammatory bowel disease.](#)
[JAMA Dermatol.](#) 2014 Dec;150(12):1322-6.

CONCLUSIONS AND RELEVANCE Our study did not show an increased risk of IBD with prior isotretinoin use. If anything, the risk seemed to be decreased.

[Tenner S](#)¹. Isotretinoin and inflammatory bowel disease: trial lawyer misuse of science and FDA warnings. [Am J Gastroenterol.](#) 2014 Apr; 109(4):570-1. doi: 10.1038/ajg.2014.34.

Conclusions:

While scientists studied the association, trial lawyers used the courts to award large sums of money to plaintiffs despite the absence of clear scientific evidence of a causal effect. In this Issue of the Journal, a well-designed, large pharmaco-epidemiologic study shows no association.

The story of isotretinoin highlights the problems that occur when the FAERS is used in litigation prior to further study and scientific analysis.



[Health Psychol.](#) 2016 Sep 22. [Epub ahead of print]

A Systematic Review of Factors That Contribute to Nocebo Effects.

[Webster RK](#), [Weinman J](#), [Rubin GJ](#).

Medication side effects are common, often leading to reduced quality of life, nonadherence, and financial costs for health services. **Many side effects are the result of a psychologically mediated "nocebo effect."** This review identifies the risk factors involved in the development of nocebo effects. Web of Science, Scopus, MEDLINE, PsycINFO, Journals@Ovid full text, and Global Health were searched using the terms "nocebo" and "placebo effect." To be included, studies must have exposed people to an inert substance and have assessed 1 or more baseline or experimental factor(s) on its ability to predict symptom development in response to the inert exposure. Eight-nine studies were included; 70 used an experimental design and 19 used a prospective design, identifying 14 different categories of risk factor. **The strongest predictors of nocebo effects were a higher perceived dose of exposure, explicit suggestions that the exposure triggers arousal or symptoms, observing people experiencing symptoms from the exposure, and higher expectations of symptoms.** To reduce nocebo induced symptoms associated with medication or other interventions **clinicians could reduce expectations of symptoms, limit suggestions of symptoms, correct unrealistic dose perceptions,** and reduce exposure to people experiencing side effects. There is some evidence that we should do this especially for persons with at-risk personality types, though exactly which personality types these are requires further research. These suggestions have a downside in terms of consent and paternalism, but there is scope to develop innovative ways to reduce nocebo effects without withholding information



COMMUNICATION ABOUT ISOTRETINOIN

MD → PATIENT

How should it be

How it is

What to do to improve



Remedies (1)

- Only one leaflet for all the companies
- Scientific references included. (!)
- AIFA prepares leaflets with experts
- Dimensions, position and graphic evidence of the written parts related to importance of the topic
- Clear, balanced and homogenized message (i.e. liver)
- No discrepancies (psychiatric SE)
- Convince GPs and Pharmacists that O.I. is not “dangerous” if adequately used (as all drugs)



Remedies (2)

- Remember that E/P may frequently induce psychiatric SE
- Mention also clinical results in leaflets (improvement of acne related depression !)
- Describe the dose-dependent relationship of O.I. SE in the vast majority of the cases
- Remember that they can be easily managed in the vast majority of the cases



AIFA (Italy) = EMA (Europe)
www.aifa.it



[GOOGLE.IT](#) [Isotretinoina orale AIFA](#)

[La prescrizione di isotretinoina orale nell'acne: decalogo ADOI in ...](#)

1. [www.agenziafarmaco.gov.it/.../la-prescrizione-di-isotretinoina-oral...](#)

Oct 9, 2012 - L'Associazione Dermatologi Ospedalieri Italiani (ADOI) ha predisposto in collaborazione con l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) un ...

[Nota Informativa Importante su Isoriac \(isotretinoina\) | AIFA Agenzia ...](#)

1. [www.agenziafarmaco.gov.it/.../nota-informativa-importante-su-isor..](#)

Mar 9, 2016 - È disponibile un aggiornamento del materiale educativo per la prescrizione e la dispensazione del medicinale a base di *Isotretinoina orale* ...

[Nota Informativa Importante su Isoriac \(isotretinoina\) \(04/03/2016 ...](#)

1. [www.agenziafarmaco.gov.it/.../nota-informativa-importante-su-isor..](#)

Mar 4, 2016 - Nota Informativa Importante su Isoriac (*isotretinoina*) (04/03/2016) ... di *isotretinoina orale* Isoriac per la prescrizione e la dispensazione. ... contatta la redazione del Portale AIFA al seguente indirizzo: portaleaifa@aifa.gov.it ...

[Isotretinoina orale per l'acne: il decalogo AIFA-ADOI | AIFA Agenzia ...](#)

1. [www.agenziafarmaco.gov.it/.../isotretinoina-orale-lacne-il-decalogo...](#)

Nov 13, 2012 - Un decalogo per chiarire le modalità di prescrizione dell'*isotretinoina orale*, un farmaco utilizzato per il trattamento di forme gravi di acne.

Nella HOME PAGE del sito dell'AIFA compare come NEWS la novità sul decalogo dell'isotretinoina

The screenshot shows the AIFA website home page. At the top, there is a navigation bar with links like 'Sede', 'Contatti', 'Posta Elettronica Certificata', etc. Below this is the AIFA logo and a search bar. A main menu contains categories like 'Aifa è', 'Vertici istituzionali', 'Commissioni', etc. The main content area is titled 'Home page Cittadino' and features a news article. The article title is 'Aggiornamento al 15/10/2012 delle tabelle con lista farmaci di classe A per consentire a tutti gli Operatori la prescrizione per principio attivo'. The article text discusses the update to the list of Class A drugs for prescription by all operators. A red circle highlights a specific news item in the 'Attualità' section: 'Decalogo della prescrizione di isotretinoina orale nell'acne' and 'La prescrizione di isotretinoina orale nell'acne: decalogo ADOI in collaborazione con AIFA'. The article text below the title states: 'L'Associazione Dermatologi Ospedalieri Italiani (ADOI) ha predisposto, in collaborazione con l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), un decalogo per la prescrizione di isotretinoina orale nell'acne'.

2012 - PRESCRIPTION OF ISOTRETINOIN IN ACNE:
DECALOGUE IN COOPERATION WITH AIFA

Cliccando sulla notizia compare un piccolo riassunto della stessa e il decalogo da consultare

L'Agenzia Italiana del Farmaco ricorda che il prossimo 31 ottobre scadrà il termine per sottoporre commenti e osservazioni ai Concept Paper, pubblicati sul portale istituzionale in una sezione dedicata, relativamente a "Terapia Antibiotica domiciliare in pazienti affetti da Fibrosi Cistica" e "Farmaci Biosimilari".
I *Concept Paper* sono documenti che rappresentano la posizione preliminare dell'AIFA su argomenti di particolare rilievo e rispetto ai quali l'Agenzia è interessata a esplorare, attraverso una consultazione pubblica, il punto di vista di cittadini, operatori e associazioni.

09/10/2012

Decalogo della prescrizione di isotretinoina orale nell'acne

La prescrizione di isotretinoina orale nell'acne: decalogo ADOI in collaborazione con AIFA

L'Associazione Dermatologi Ospedalieri Italiani (ADOI) ha predisposto in collaborazione con l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) un "Decalogo della prescrizione di isotretinoina orale nell'acne". Lo scopo del decalogo è chiarire le modalità di prescrizione della isotretinoina orale, la selezione dei pazienti e il tempo di trattamento sulla base delle indicazioni approvate dalle Agenzie Regolatorie.

Allegati:



[Decalogo della prescrizione di isotretinoina orale nell'acne](#)

09/10/2012

Trasparenza AIFA

Trasparenza: L'Agenzia Italiana del Farmaco con 40 indicatori soddisfatti su 41 si attesta al primo posto delle classifiche delle Amministrazioni centrali dello Stato sul sito del Governo Italiano

AIFA ha raggiunto 40 indicatori pubblicati (97,5%) sui 41 previsti dalle "Linee Guida per i siti web della PA" (2011) e si pone al primo posto delle classifiche delle Amministrazioni Centrali dello Stato pubblicata sul sito del Governo Italiano "La bussola della trasparenza dei Siti Web": nello specifico la posizione dell'Agenzia è inserita nella tipologia "Altri Enti".

Allegati:



[Comunicazione su "Trasparenza AIFA" \(versione stampabile\)](#)

09/10/2012

Master

Master di II livello in Scienze Regolatorie del Farmaco (2012-2013)

L'Agenzia Italiana del Farmaco e il Dipartimento di Fisiologia e Farmacologia dell'Università "La Sapienza" di Roma hanno istituito il primo Master di secondo livello in Scienze Regolatorie del Farmaco che si terrà a Roma presso la Sede dell'AIFA in Via del Tritone 181.



associazione dermatologi specialisti italiani

decalogo della prescrizione di isotretinoina orale nell'acne

Lo scopo del decalogo è di chiarire le modalità di prescrizione della isotretinoina orale, la selezione dei pazienti e il tempo di trattamento sulla base delle indicazioni approvate dalle Agenzie Regolatorie.

L'isotretinoina è indicata nelle forme gravi di acne quali quelle nodulo-cistiche o conglobate o con rischio

di formazione di cicatrici permanenti, resistenti ad adeguati cicli di terapia standard con antibiotici a uso sistemico e a trattamento topico.

PRESIDENTE

Ornella De Pisa

VICE PRESIDENTI

Antonio Cristoforo

Federico Ricciuti

SEGRETARIO

Francesco Cusano

TESORIERE

Gian Marco Tomassini

CONSIGLIERE

Mario Belkosta

Carlo Mazzatenta

Carla Nobile

Giancarlo Valenti

PAST PRESIDENT

Patrizio Mulas

INCOMING PRESIDENT

Patrizio Sedona

SEGRETARIA A.D.O.L.

clo Italymeeting srl

Via Pasaro, 80

80067 Sorrento (NA)

Tel. 081.8794806

Fax 081.8071930

segreteria@addo.it - addosegreteria@italymeeting.it

Codice Fiscale ADDO: 80101420109

Partita IVA ADDO: 06379991216

1. **La terapia con isotretinoina** è al momento l'unica terapia in grado di interferire con tutti i meccanismi considerati patogeneticamente rilevanti nell'acne e in grado di ridurre l'incidenza degli esiti cicatriziali. Un uso corretto può prevenire l'evoluzione dell'acne in forme più severe e ridurre l'incidenza e la severità degli effetti collaterali.
2. **La gravità dell'acne** viene classificata sulla base della tipologia e della numerosità delle manifestazioni cliniche. Considerando che l'acne è una patologia con un polimorfismo clinico, la valutazione della severità è necessariamente soggettiva e deve prendere anche in considerazione la durata delle lesioni, la risposta alle terapie precedenti, la presenza di esiti cicatriziali, la percezione di gravità da parte del paziente in base al suo coinvolgimento psicologico ed emotivo.
3. **L'evoluzione in esiti cicatriziali** non è sempre correlata alla gravità delle manifestazioni cliniche, ma dipende anche dalle caratteristiche della cute, dalla sua reattività, dalla persistenza delle lesioni, dagli stili di vita e dai comportamenti del paziente. Tra le forme con rischio di sviluppo di cicatrici permanenti sono da considerarsi le forme persistenti di acne papulo-pustolosa, di acne ad esordio tardivo, di acne ritardata e acne in soggetti che traumatizzano ripetutamente le lesioni cutanee.
4. **Il trattamento antibiotico**, in accordo con le linee guida, deve precedere il ciclo con isotretinoina orale. L'antibiotico può essere assunto in modo continuativo per un periodo di 12-16 settimane. Tra le 6-8 settimane è considerato un tempo congruo per verificare la risposta alla terapia. Trattamenti antibiotici prolungati oltre i limiti consigliati, soprattutto in assenza di un significativo miglioramento delle lesioni, rischiano di sviluppare resistenze batteriche e produrre effetti collaterali.
5. **Terapie antibiotiche sistemiche standard** sono da considerarsi: le tetracicline (doxiciclina, linciciclina, minociclina, metaciclina) e come seconda scelta, nel caso non sia possibile ricorrere alle tetracicline, i macrolidi. La somministrazione di antibiotici per via sistemica va di norma associata ad una terapia topica.



associazione dermatologi specialisti italiani

6. **Il dosaggio giornaliero ottimale** è di 0,5-1 mg/kg al dì. È consigliabile iniziare con un dosaggio di 0,1-0,2 mg/kg per ridurre la severità e l'incidenza degli effetti collaterali e per prevenire un possibile peggioramento "paradossale". Il dosaggio sarà progressivamente incrementato fino a raggiungere la dose massima tollerata dal paziente.

7. **La prescrizione dell'isotretinoina orale** è limitata a 30 giorni da rinnovare di volta in volta e subordinata alle seguenti condizioni:

a) nelle donne in età fertile

- I. comprensione del rischio teratogeno e delle potenziali conseguenze di una gravidanza
- II. comprensione della necessità di consultarsi rapidamente con il medico in caso di gravidanza
- III. comprensione della necessità di effettuare un test di gravidanza prima, durante e 5 settimane dopo la fine del trattamento
- IV. utilizzo di una contraccezione efficace nel mese che precede l'inizio del trattamento, nel corso dello stesso e per un mese dopo la sospensione. È raccomandato l'utilizzo di due modalità contraccettive efficaci contemporaneamente, una ormonale (es. pillola) ed una di barriera (es. profilattico).
- V. Queste condizioni riguardano anche i casi di amenorrea e le donne non sessualmente attive al momento dell'assunzione del farmaco.

b) Per i pazienti di sesso maschile non sussistono rischi significativi in relazione alla sfera sessuale e riproduttiva

8. **I risultati clinici** si osservano in genere dopo circa 12 settimane. Il tempo medio di trattamento è di 16-20 settimane. Nelle forme di acne grave, per minimizzare la probabilità di sviluppo di recidive è consigliabile il raggiungimento della dose cumulativa totale di 120-150 mg/kg. La remissione dell'acne è attesa in un periodo di circa 4-8 mesi. I dati della letteratura riportano una risposta non soddisfacente in circa il 2-5% dei casi.

9. **L'applicazione di un retinoide topico** per un periodo di 6-12 mesi, successivo alla sospensione del trattamento orale, si è dimostrata efficace nel ridurre l'incidenza delle recidive.

10. **È possibile intraprendere successivi cicli terapeutici con isotretinoina** in caso di recidive rilevanti

PRESIDENTE

Ornella De Pisa

VICE PRESIDENTI

Antonio Cristoforo

Federico Ricciuti

SEGRETARIO

Francesco Cusano

TESORIERE

Gian Marco Tomassini

CONSIGLIERE

Mario Belkosta

Carlo Mazzatenta

Carla Nobile

Giancarlo Valenti

PAST PRESIDENT

Patrizio Mulas

INCOMING PRESIDENT

Patrizio Sedona

SEGRETARIA A.D.O.L.

clo Italymeeting srl

Via Pasaro, 80

80067 Sorrento (NA)

Tel. 081.8794806

Fax 081.8071930

segreteria@addo.it - addosegreteria@italymeeting.it

Codice Fiscale ADDO: 80101420109

Partita IVA ADDO: 06379991216



isotretinoina **orale**

NOTA INFORMATIVA

PER PAZIENTI ACNEICI

L'isotretinoina è un derivato sintetico della vitamina A. Tale molecola, seppur in minima quantità, è presente fisiologicamente nel sangue per trasformazione della vitamina A assunta con gli alimenti. Per questo motivo non sono state osservate manifestazioni di tipo allergico a tale farmaco.

*L'isotretinoina per uso orale è l'unico farmaco in grado di agire sui fattori che intervengono nello sviluppo dell'acne (aumentata produzione di sebo, ostruzione dello sbocco del follicolo pilo-sebaceo, attività del *Propionibacterium acnes* e infiammazione) ed è in grado di determinare la remissione stabile dell'acne.*



- 1 Quando si usa:** l'isotretinoina orale è indicata come terapia di elezione nell'acne grave resistente alle terapie classiche o nei casi di acne con tendenza alla formazione di esiti cicatriziali.
- 2 Come si assume:** per via orale, a stomaco pieno, in capsule da 10 e/o 20 mg, una o due volte al giorno. Il farmaco è inglobato in un veicolo liquido, oleoso e contenuto in capsule di consistenza molle, che non si devono aprire ma vanno ingerite integre.
- 3 Dosaggio:** il dosaggio giornaliero ottimale è di 0,5-1 mg/kg al dì (per un paziente di 70 kg di peso è pertanto di 35-70 mg). Tuttavia, per ridurre al minimo il rischio di eventuali effetti collaterali, si può iniziare con un dosaggio più basso, che potrà essere progressivamente incrementato a discrezione del dermatologo.
- 4 Durata del trattamento:** il tempo medio di trattamento è di 16-20 settimane. I risultati clinici si osservano in genere dopo circa 12 settimane. La durata è comunque variabile fino ad un periodo massimo, corrispondente al raggiungimento della dose cumulativa totale di 120-150 mg/kg. La remissione dell'acne è attesa virtualmente in tutti i casi trattati in un periodo di circa 4-8 mesi. I dati della letteratura riportano una risposta non soddisfacente in circa il 2-5% dei casi.
- 5 Prevenzione delle recidive:** alla sospensione della terapia è possibile osservare recidive. L'applicazione di un retinoide topico per un periodo di 6-12 mesi, successivo alla sospensione del trattamento orale, si è dimostrata efficace nel ridurre l'incidenza delle recidive. In caso di necessità è possibile intraprendere ulteriori cicli terapeutici con isotretinoina.



6 **Controindicazioni assolute:**

Gravidanza: Il farmaco può indurre la comparsa di malformazioni nel feto qualora il concepimento avvenga in corso di trattamento o nel mese successivo alla sospensione. In caso di gravidanza, il trattamento deve essere immediatamente interrotto e la paziente deve essere seguita da un medico con competenza specifica.

La prescrizione dell'isotretinoina nelle donne in età fertile è subordinata all'utilizzo di una contraccezione efficace nel mese che precede l'inizio del trattamento, nel corso dello stesso e per un mese dopo la sospensione.

E' raccomandato l'utilizzo di due modalità contraccettive contemporaneamente, una ormonale (es. pillola) e una di barriera (es. profilattico). Non c'è il rischio di malformazioni correlate al farmaco dal secondo mese successivo alla sospensione del trattamento. Per i pazienti di sesso maschile non sussistono rischi significativi in relazione alla sfera sessuale e riproduttiva.

Allattamento

Insufficienza epatica

Insufficienza renale

Insufficienza cardiaca

Trattamenti concomitanti con vitamina A e tetracicline (antibiotici) per via orale

I pazienti **non devono donare sangue** durante il trattamento e nel mese successivo alla sospensione del farmaco.



7 Controlli laboratoristici: una serie di esami di laboratorio specifici deve essere eseguita da tutti i pazienti, prima dell'inizio, dopo un mese ed in seguito ogni 3 mesi durante il trattamento. Le pazienti di sesso femminile devono sottoporsi mensilmente all'esecuzione di un test di gravidanza. Quest'ultimo test (da eseguire presso un laboratorio analisi) deve essere attuato nell'arco dei primi 3 giorni di ogni ciclo mestruale prima del trattamento, durante il trattamento e nel mese successivo alla sospensione.

8

Effetti collaterali: il farmaco può indurre la comparsa di alcuni effetti collaterali, che nella grande maggioranza dei casi sono prevedibili, agevolmente gestibili e reversibili con la sospensione del trattamento.

Secchezza delle labbra: è un effetto obbligato, correlato al dosaggio. L'uso di emollienti per le labbra può ovviare a tale disagio.

Secchezza di cute, mucosa oculare e del naso: cute e mucose possono diventare secche, ma l'applicazione di una crema idratante e l'uso di lacrime artificiali in portatori di lenti a contatto sono in genere sufficienti a risolvere il problema.

È consigliato l'uso di occhiali da sole con lenti filtranti gli UV.

Sanguinamento del naso: se la mucosa del naso si secca, soprattutto in inverno ed in concomitanza con un raffreddore, si può osservare un modico sanguinamento che si risolve con l'applicazione di un topico specifico.

Lievi dolori muscolari: si possono manifestare in pazienti che svolgono attività fisica intensa. Regrediscono diminuendo l'impegno fisico e/o con una lieve riduzione del dosaggio. E' sconsigliato iniziare un'attività fisica intensa in corso di terapia.

Sono possibili **altri effetti collaterali** meno frequenti, in genere lievi e non sempre chiaramente attribuibili al farmaco, quali un lieve aumento dei livelli ematici di colesterolo, trigliceridi, transaminasi e CPK, mal di testa, variazioni dell'umore, depressione, riduzione della visione notturna, ecc...

Non esiste alcuna prova che il farmaco, alle dosi e per la durata di utilizzo proprie dell'acne, sia responsabile di rallentamento o blocco dello sviluppo osseo in soggetti giovani durante l'accrescimento fisico.

In caso di comparsa di effetti collaterali o di necessità di assunzione di farmaci aggiuntivi, deve essere informato il dermatologo prescrittore.



Tale nota informativa si riferisce esclusivamente all' **isotretinoina per uso orale** e non a quella per uso topico, la quale presenta indicazioni, profilo di efficacia e tollerabilità differenti. Quanto sopra riportato è da ritenersi una nota generica di informazione sulle caratteristiche del farmaco.

Ulteriori dettagli dovranno essere adeguatamente discussi con il dermatologo.

Dicembre 2010

Tale documento è frutto della collaborazione di:

Gruppo Acne ADOI (Associazione Dermatologi Ospedalieri Italiani),
SIDeMaST (Società Italiana di Dermatologia e Malattie Sessualmente Trasmesse),
IAB (Italian Acne Board), **SIDCO** (Società Italiana Dermatologia Chirurgica e Oncologica),
AIDA (Associazione Italiana Dermatologi Ambulatoriali), **ISPLAD** (International Society of Plastic Dermatology),
DDI (Donne Dermatologhe Italiane)



Conclusions:

- Probably this is an idealistic purpose
- O.I. can't be missed by patients (and also by dermatologists)
- With respect of all components (patients, dermatologists, companies, health authorities) information must not be misleading
- I am working at a project aimed at improving the relationship among information and patients, dermatologists and companies



To appreciate something think if you do not have it

Kevin A.