

Gestione del rischio da isotretinoina

Riassunto

L'isotretinoina è un retinoide utilizzato nel trattamento delle forme gravi di acne refrattarie alla terapia con antibatterici sistemici e terapia topica. Il farmaco è altamente teratogeno.

Per ridurre il rischio teratogeno associato al farmaco, nel 2005 l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) ha emanato un provvedimento destinato a medici, farmacisti e aziende produttrici in cui sono indicate le modalità di prescrizione, dispensazione e distribuzione dei medicinali contenenti isotretinoina ad uso sistemico, le informazioni per le pazienti sui rischi correlati all'uso del farmaco e sulla necessità di misure contraccettive adeguate, il monitoraggio e la gestione degli eventuali casi di gravidanza e/o di sospetta esposizione embrio-fetale verificatisi.

L'AIFA ha ulteriormente modificato le modalità prescrittive del farmaco introducendo l'uso di uno specifico modulo. In particolare, la prima prescrizione del farmaco è affidata allo specialista dermatologo, quelle successive al medico di medicina generale o al dermatologo stesso.

Abstract

Isotretinoina is a retinoid used for the treatment of severe forms of acne refractory to systemic antibacterial and topic therapies. The drug is highly teratogenic.

In order to reduce the teratogenic effect, in 2005 the Italian Medicines Agency (AIFA) issued a provision affecting physicians, pharmacists and manufacturing companies and indicating modalities of prescription, dispensation and distribution of drugs containing systemic isotretinoina; information for patients on the drug related risks and on the need for adequate contraceptive measures; monitoring and management of accidental pregnancy and/or embryo-fetal exposure.

AIFA further changed drug prescription modalities by introducing the use of a template. In particular, the first drug prescription should be drawn up by a dermatologist, and following prescriptions by a general practitioner or the dermatologist himself.

Il rischio teratogeno

L'isotretinoina è un derivato di sintesi della vitamina A (retinoide) utilizzata per il trattamento delle forme gravi di acne (acne nodulo-cistica o conglobata) con rischio di cicatrici permanenti refrattarie alla terapia standard con antibatterici sistemici e terapia topica.

Il farmaco appartiene a quel ristretto numero di farmaci, non più di 30, di cui è documentato l'alto rischio teratogeno. Infatti, l'esposizione a una dose pari a 0,5/1,5 mg/kg/die nelle prime settimane di gravidanza¹ (periodo critico 2-5 settimane dopo il concepimento) può determinare:

- aborto spontaneo, con un rischio del 40%;
- sindrome malformativa con un rischio del 26%, caratterizzata da difetti del SNC, difetti cranio-facciali, difetti cardiaci settali (soprattutto interruzione o ipoplasia dell'arco aortico), ipoplasia del timo con immunodeficienza, ipo- a- genesia degli arti, ritardo mentale o intelligenza borderline con difficoltà di apprendimento.

Inoltre, il rischio permane anche nel caso in cui la gravidanza abbia inizio entro un mese dalla sospensione del retinoide.

L'azione teratogena dell'isotretinoina si esplica a livello della differenziazione e migrazione delle cellule della cresta neurale.

Minimizzare il rischio teratogeno

Nel 2005 l'AIFA, a seguito di procedure di *referral* condotte nel 2003 dal CHMP, ha emanato un provvedimento^{2,3} rivolto a medici, farmacisti e aziende produttrici, in cui sono indicate le modalità di prescrizione, dispensazione e distribuzione dei medicinali contenenti isotretinoina ad uso sistemico, le informazioni per le pazienti sui rischi associati all'impiego del farmaco e sulla necessità di misure contraccettive adeguate, il monitoraggio e la gestione degli eventuali casi di gravidanza e/o di sospetta esposizione embrio-fetale verificatisi.

L'obiettivo del provvedimento è quello di ridurre il rischio di teratogenesi correlato all'isotretinoina,

agendo contemporaneamente su diversi fronti: da un lato sensibilizzando maggiormente, attraverso un programma informativo, tutti i soggetti, vale a dire, medici, pazienti e farmacisti, coinvolti nell'uso del farmaco e, dall'altro, ponendo una serie di vincoli di prescrizione e dispensazione in modo da evitare un uso non controllato e non appropriato del medicinale.

Prescrizione, dispensazione e distribuzione

Attualmente la prescrizione, la dispensazione e la distribuzione dei medicinali contenenti isotretinoina ad uso sistemico al di fuori del Programma di prevenzione del rischio teratogeno sono vietate.

Nel dicembre 2007 la Commissione tecnico scientifica (CTS) dell'AIFA, al fine di rafforzare ulteriormente le misure finalizzate ad un uso più controllato e sicuro del retinoide, ha adottato una nuova limitazione introducendo la ricetta medica limitativa da rinnovare volta per volta (RNRL), riservata soltanto ai dermatologi⁴.

Tuttavia, in seguito alle numerose segnalazioni pervenute dalle associazioni di categoria sulla difficoltà di accesso alla terapia da parte dei pazienti, la CTS ha approvato uno specifico "modulo per la prescrizione dell'isotretinoina ad uso sistemico" (vedi allegato) di prossima pubblicazione in Gazzetta Ufficiale.

Tale provvedimento non costituisce una modifica del Programma di prevenzione del rischio.

Il modulo AIFA per la prescrizione di isotretinoina ad uso sistemico è suddiviso in due parti, una per il dermatologo, al quale è affidata la prima prescrizione, l'altra per il medico di medicina generale (MMG), o per lo stesso dermatologo nel caso in cui il paziente venga seguito per l'intera durata del trattamento dallo specialista.

Il dermatologo dovrà:

- effettuare la prescrizione dell'isotretinoina secondo le indicazioni terapeutiche autorizzate, quali forme gravi di acne (acne nodulare o conglobata o acne con rischio di cicatrici permanenti) resistenti a cicli adeguati di terapia standard con antibatterici sistemici e terapia topica;
- informare la paziente del rischio teratogeno correlato all'uso dell'isotretinoina;
- consegnare alla paziente la guida alla terapia e la guida alla contraccezione;
- allegare il consenso informato della paziente;
- verificare che la paziente abbia adottato una contraccezione efficace un mese prima dell'inizio del trattamento con il farmaco.

Prima di iniziare il trattamento, il dermatologo

deve raccomandare alla paziente di adottare per almeno un mese una contraccezione efficace; la terapia va iniziata solo dopo aver effettuato un test di gravidanza con esito negativo. Data e risultato del test devono essere registrati sul modulo. Il test va effettuato nel corso dei primi tre giorni del ciclo mestruale successivo alla visita presso il medico.

Il MMG o il dermatologo seguirà la paziente per l'intera durata della terapia verificando che la paziente abbia adottato una contraccezione efficace, senza interruzione, prima dell'inizio del trattamento, per tutta la durata e per almeno 1 mese dopo la fine del trattamento.

Nel modulo è prevista una sezione in cui il MMG o il dermatologo deve indicare la data e l'esito del test di gravidanza.

Dopo quattro settimane di adozione continuativa del metodo anticoncezionale prescelto, la paziente deve recarsi nuovamente dal medico per la prescrizione dell'isotretinoina. Immediatamente prima dell'inizio del trattamento deve essere effettuato un altro test di gravidanza. Le visite e i controlli dal MMG o dal dermatologo devono essere programmati a intervalli di 28 giorni.

L'ultimo test di gravidanza deve essere effettuato a cinque settimane dopo il termine del trattamento con isotretinoina.

Il farmacista deve dispensare i farmaci contenenti isotretinoina ad uso sistemico solo dietro presentazione di ricetta medica (sia ricetta SSN sia ricetta bianca) da utilizzare una sola volta.

Il farmacista deve:

- dispensare una nuova confezione di isotretinoina solo in seguito a presentazione di una nuova ricetta medica;
- non accettare richieste telefoniche, via fax o informatizzate di isotretinoina, richieste di reintegro del farmaco o distribuzione di campioni.

Nella prescrizione medica (sia su ricetta SSN sia su ricetta bianca), che ha validità di 7 giorni dalla data di emissione, devono essere indicati:

- la posologia;
- la data di certificazione;
- il fabbisogno del farmaco per un massimo di 30 giorni (espresso in mg/die).

Il medico è tenuto ad annotare sulla ricetta la data di effettuazione del test di gravidanza negativo (data di certificazione) e quella di prescrizione, anche quando le stesse siano coincidenti.

Allegato**Modulo AIFA per la prescrizione di isotretinoina ad uso sistemico**

Caro/a Collega,

La informo che intendo trattare la paziente con isotretinoina ad uso sistemico per il trattamento di 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.

- Ho informato la paziente del rischio teratogeno correlato all'uso dell'isotretinoina
- Ho consegnato alla paziente la guida alla terapia e la guida alla contraccezione
- Allego il consenso informato della paziente

Data effettuazione test di gravidanza ____/____/____ esito _____
(un mese prima dell'inizio del trattamento con isotretinoina)

firma _____

DERMATOLOGO (nome e cognome)

Indirizzo

Telefono

PAZIENTE (nome e cognome)

Età

Indirizzo

Telefono

Tessera san. n°

DOSE E DURATA DEL TRATTAMENTO (durata massima 16-24 settimane)

Dose/die

Durata prevista trattamento

Indicare se: prima prescrizione prosecuzione della cura Motivazione

Data

Timbro e firma dermatologo prescrittore

____/____/____

PER IL MEDICO DI MEDICINA GENERALE O IL DERMATOLOGO**EFFETTUAZIONE TEST DI GRAVIDANZA**

- Immediatamente prima inizio trattamento Data ____/____/____ Esito _____ Firma _____

- Un mese dopo fine trattamento ① Data ____/____/____ Esito _____ Firma _____

- ② Data ____/____/____ Esito _____ Firma _____

- ③ Data ____/____/____ Esito _____ Firma _____

- ④ Data ____/____/____ Esito _____ Firma _____

Data

Timbro e firma medico prescrittore

____/____/____

Nel caso in cui sulla ricetta venissero poste due date diverse, il farmacista dovrebbe contattare il medico per chiarimenti e, comunque, considerare cautelativamente i 7 giorni di validità della ricetta dalla data meno recente.

Per i pazienti di sesso maschile il programma di gestione del rischio va seguito per le parti applicabili; valgono, ad esempio, le limitazioni relative alla ricetta (validità 7 giorni, terapia per massimo 30 giorni) e l'acquisizione del consenso informato. In particolare, il paziente deve essere informato del rischio teratogeno del farmaco e, quindi, di non poter donare il proprio sangue e di non dover dare l'isotretinoina a nessuno.

Il paziente è tenuto a riconsegnare al farmacista le capsule non utilizzate al termine della terapia. **bif**

Bibliografia

1. Ministero della Salute-AIFA. "Farmaci e gravidanza"; disponibile on line www.farmacigravidanza.org (accesso verificato il 30/01/2009).
2. AIFA. Determinazione 28 ottobre 2005: "Modalità di prescrizione, dispensazione e distribuzione di medicinali contenenti isotretinoina ad uso sistemico ed implementazione di un programma di prevenzione del rischio teratogeno". Suppl. ordinario GU n° 261/05.
3. AIFA. Determinazione 14 marzo 2006: "Rettifica della determinazione 28 ottobre 2005, relativa alla modalità di prescrizione, dispensazione e distribuzione di medicinali contenenti isotretinoina ad uso sistemico ed implementazione di un programma di prevenzione del rischio teratogeno". GU n° 72/06.
4. AIFA. Determinazione 16 novembre 2007. "Modifica del regime di fornitura dei medicinali contenenti isotretinoina ad uso sistemico". GU n° 208/07.

bif online
Bollettino d'informazione sui Farmaci

Home Focus Watch Newsletter

Flash

Farmaceutiche e comunicazione
02/02/2009. L'industria del farmaco investe sempre di più sull'informazione in materia di salute: negli ultimi tre anni gli investimenti sono aumentati del 37%. A trascinare il settore - si legge su Solo2Nove.com - è il web che ha registrato un incremento del 75%. In calo la comunicazione verso i medici, mentre aumenta quella indirizzata al pubblico. Sono questi i risultati dell'indagine "L'evoluzione della comunicazione healthcare in Italia" realizzata da Astra Recherche per Ketchum.

Farmacie informatizzate
29/01/2009. La Società Italiana di Farmacia Ospedaliera e dei Servizi Farmaceutici delle Aziende Sanitarie propone una nuova ricetta per migliorare la distribuzione dei medicinali, ridurre le giacenze e monitorare le scadenze. Si tratta di un sistema di gestione informatizzato a rinvio automatico che ha già permesso di ridurre del 50 per cento le scorte. Attraverso software molto semplici viene tracciato il percorso del farmaco dalla prescrizione del medico ospedaliero fino alla sua somministrazione.

Farmaci e gravidanza



Il 70-80% delle donne è esposto ad almeno una prescrizione nel corso della gravidanza. Le informazioni riguardo l'uso dei farmaci in gravidanza sono spesso contraddittorie; inoltre, la tendenza è di sovrastimare i rischi teratogeni associati all'assunzione. "Dobbiamo investire nella formazione degli operatori sanitari e nella corretta comunicazione ai cittadini", sottolinea Renata Bortolus, degli Istituti Ospitalieri di Verona. [Intervista video >](#)

Quando le aziende informeranno i cittadini...

Una delle voci del "pacchetto farmaceutico" presentato dalla Commissione europea propone di autorizzare l'informazione dell'industria sui medicinali da prescrizione diretta ai consumatori. La motivazione è garantire ai pazienti l'informazione di cui hanno bisogno. Ma chi sostiene che si tratterebbe di un'informazione esposta ai conflitti di interesse e come tale non educerebbe i pazienti. Ne parliamo con Maria Font, presidente uscente dell'ISDB. [Continua >](#)



Informazione diretta ai pazienti

Sei favorevole? Le aziende sono in grado di fare un'informazione "non promozionale"? [Partecipa al sondaggio >](#)

Le potenzialità del web e i contenuti del Bif per un'informazione indipendente e di qualità.

Sul quarto numero di bif online

1. Farmaci e gravidanza

Intervista video a Renata Bortolus dell'International Centre on Birth Defects di Roma

2. Quando le aziende informeranno i cittadini...

A colloquio con Maria Font dell'International Society of Drugs Bulletins

Le segnalazioni di spalla su:

- **Il sondaggio Informazione delle farmaceutiche diretta ai pazienti. Sei favorevole? Le aziende sono in grado di fare un'informazione "non promozionale"?**

Partecipa al sondaggio

Visita il sito del bifonline:
www.bif-online.it