

ISOTRETINOINA
MATERIALI EDUCAZIONALI PER IL MEDICO

10 regole per la prescrizione

Guida alla prescrizione per il medico

10 regole per la prescrizione di medicinali contenenti isotretinoina

Programma di Prevenzione della Gravidanza

Prima di prescrivere un trattamento con isotretinoina orale ad una paziente in età fertile, **deve** assicurarsi che vengano soddisfatti tutti i criteri di seguito riportati:

La prescrizione di isotretinoina alla donna	√
Correttezza dell' indicazione d'uso (forme gravi di acne, quali acne nodulo cistica o conglobata o acne con rischio di formazione di cicatrici permanenti, resistenti ad adeguati cicli di terapia standard con antibatterici ad uso sistemico ed a trattamento topico).	
Assenza delle seguenti controindicazioni: <ul style="list-style-type: none"> • Gravidanza o allattamento al seno • Donne in età fertile, salvo che non siano soddisfatte tutte le condizioni previste dal Programma di Prevenzione della Gravidanza • Insufficienza epatica • Iperlipidemia • Ipervitaminosi A • Ipersensibilità all'isotretinoina o ad uno degli eccipienti • Trattamento concomitante con tetracicline 	
La paziente è stata informata e ha compreso il rischio teratogeno correlato al trattamento con isotretinoina	
La paziente ha compreso la necessità di effettuare visite di controllo ad intervalli di 28 giorni (per la limitazione relativa alla quantità di farmaco prescrivibile, che può coprire una terapia di massimo 30 giorni, e per l'effettuazione di un test di gravidanza).	
La paziente ha compreso e ha accettato la necessità di una contraccezione efficace , senza interruzione, almeno 1 mese prima dell'inizio del trattamento, per tutta la durata del trattamento e per almeno 1 mese dopo la fine del trattamento, anche nel caso in cui non sia sessualmente attiva. Deve essere utilizzato almeno un metodo efficace di contraccezione (di prima scelta), ma preferibilmente due metodi complementari, incluso un metodo di barriera (di seconda scelta) per ridurre il rischio di un possibile fallimento della copertura contraccettiva. Pertanto la paziente va informata in merito alla contraccezione prima di iniziare il trattamento. Durante il trattamento, in occasione della visita di controllo da effettuarsi ogni 28 giorni, si deve continuare a fornire consulenza a riguardo e a verificare il corretto utilizzo dei metodi anticoncezionali.	
La paziente con amenorrea deve comunque seguire tutte le indicazioni relative ad una contraccezione efficace.	
La paziente è in grado di osservare le misure contraccettive scelte.	

<p>La paziente è stata informata e ha compreso le potenziali conseguenze di una gravidanza ed è al corrente del fatto che, se nonostante le precauzioni prese, si dovesse verificare una gravidanza in corso di trattamento, la terapia deve essere immediatamente interrotta, e la paziente deve discutere con un esperto in teratogenicità l'opportunità di continuare la gravidanza. Lo stesso vale se la gravidanza si dovesse verificare nel mese successivo all'interruzione del trattamento.</p>	
<p>La paziente ha compreso la necessità e ha accettato di sottoporsi a test di gravidanza prima, durante e cinque settimane dopo la fine del trattamento. Un test negativo di gravidanza, con una sensibilità minima di 25mIU/ml, da effettuarsi sotto controllo medico nel corso dei primi tre giorni del ciclo mestruale, è il pre-requisito per iniziare il trattamento con isotretinoina</p>	
<p>La paziente, dopo aver ricevuto tutte le informazioni necessarie, a voce e per iscritto (<i>Guida alla terapia per il paziente, Guida alla contraccezione</i>), dichiara di aver compreso i rischi e le precauzioni alle quali attenersi in corso di terapia con isotretinoina firmando il <i>Modulo di informazione e Consenso Informato</i>.</p>	

Isotretinoina

Guida alla prescrizione per il medico

Programma di Prevenzione della Gravidanza

Isotretinoina: Guida alla prescrizione per il medico

Questa guida descrive le procedure da seguire per arrivare alla corretta prescrizione di isotretinoina orale. La preghiamo di leggerla attentamente prima di comunicare al/alla Suo/a paziente che potrebbe essere avviato ad un trattamento con Isotretinoina.

La guida costituisce inoltre una parte del Programma di Prevenzione della Gravidanza, iniziativa educativa ed informativa obbligatoria, predisposta per le pazienti in età fertile che vengono avviate ad una terapia con isotretinoina.

1 Obiettivo

L' isotretinoina orale è indicata per il trattamento di forme gravi di acne (quali acne nodulo cistica o conglobata o acne con rischio di formazione di cicatrici permanenti) refrattarie ad adeguati cicli di terapia standard con antibatterici ad uso sistemico ed a trattamento topico.

L'isotretinoina è un agente altamente teratogeno. Il trattamento con isotretinoina è controindicata nelle donne gravide o che potrebbero iniziare una gravidanza durante il trattamento. L'esposizione del feto all'isotretinoina può determinare l'insorgenza di gravi malformazioni congenite.

Le malformazioni fetali evidenziate in seguito ad esposizione a isotretinoina comprendono:

- Anomalie a carico del SNC (microcefalo, idrocefalo, malformazioni/anomalie cerebellari)
- Dismorfismo facciale
- Palatoschisi
- Anomalie a carico dell'orecchio esterno (mancanza dell'orecchio esterno, meato acustico esterno ridotto o assente)
- Disturbi oculari (microftalmo)
- Anomalie a livello cardiovascolare (malformazioni aortopolmonari quali tetralogia di Fallot, trasposizione dei grossi vasi, imperfezioni del setto)
- Anomalie a livello del timo e delle paratiroidi

E' stata inoltre osservata una aumentata incidenza di aborto spontaneo.

Anche se l'isotretinoina è una molecola ben conosciuta, e pur avendo il medico ormai acquisito una notevole esperienza relativamente al suo impiego, si verificano ancora gravidanze in corso di trattamento con isotretinoina (Vedi dettagli nel riquadro "Gravidanze occorse durante l'utilizzo di Isotretinoina"). Al fine di ridurre ulteriormente il numero di tali gravidanze, e con l'obiettivo di raggiungere i più elevati standard di sicurezza, per l'impiego di isotretinoina nella donna in età fertile è stato sviluppato il Programma di Prevenzione della Gravidanza.

Gravidanze occorse durante l'utilizzo di isotretinoina

Dati provenienti dagli USA indicano che il 14% delle donne risultate in stato di gravidanza durante il trattamento con isotretinoina era già incinta al momento della prima prescrizione e non aveva effettuato un test di gravidanza o non aveva atteso i risultati del test. **E' necessario stabilire con sicurezza lo stato di non gravidanza, prima che la paziente di sesso femminile cominci ad utilizzare il metodo contraccettivo che ha scelto.**

I dati raccolti negli USA indicano anche che il 12% delle donne in stato di gravidanza durante il trattamento con isotretinoina è rimasto incinta dopo aver ottenuto la prescrizione e iniziato il trattamento con isotretinoina, ma prima della comparsa della mestruazione successiva. **E' necessario stabilire con sicurezza lo stato di non gravidanza della paziente di sesso femminile prima di prescrivere **isotretinoina**.**

I report statunitensi indicano che il 64% delle donne risultate in stato di gravidanza durante il trattamento con isotretinoina non sono state in grado di evitare i comportamenti a rischio di gravidanza. Molto spesso la gravidanza si è verificata quando veniva applicato un solo metodo contraccettivo. **Un colloquio a cadenza mensile e un test di gravidanza mensile sono di cruciale importanza per assicurare uno stato di non gravidanza.**

L'uso di isotretinoina in pazienti di sesso femminile in età fertile è assolutamente controindicato salvo che non si realizzino tutte le condizioni previste dal Programma di Prevenzione della Gravidanza.

E' di fondamentale importanza che il medico, in qualità di prescrittore di isotretinoina incoraggi la paziente ad aderire alle misure contraccettive richieste e si sinceri dello stato di non gravidanza della paziente e della copertura contraccettiva sia in occasione della visita di prescrizione sia in occasione delle successive visite di controllo a cadenza mensile.

Nonostante il grave rischio teratogeno correlato all'uso di isotretinoina, non vi è alcuna evidenza di attività a carico della fertilità o della qualità dello sperma del paziente di sesso maschile in trattamento con isotretinoina.

Tuttavia, anche i pazienti di sesso maschile (analogamente a quelli di sesso femminile) devono ricordare di non condividere la loro terapia con altre persone, in particolare se di sesso femminile, e non devono donare sangue in corso di trattamento con isotretinoina e nel mese successivo all'interruzione del trattamento, al fine di evitare il possibile rischio che anche piccole quantità di isotretinoina possano essere trasfuse ad una gestante.

Queste importanti avvertenze sono riportate nel "Modulo di Informazione e Consenso Informato", che tutti i pazienti dovranno firmare prima di iniziare il trattamento con isotretinoina.

Un controllo sulla dispensazione, previsto in particolare per pazienti di sesso femminile, è inevitabile per avere conferma che la donna non sia incinta mentre assume l'isotretinoina e per avere la certezza che la stessa si presenti regolarmente alle visite di controllo mensili, programmate dal suo medico curante. La ricetta deve pertanto garantire la copertura terapeutica con isotretinoina per una durata massima di 30 giorni e deve essere evasa dal farmacista entro sette giorni dalla data di certificazione della paziente, riportata sulla ricetta stessa. Il criterio di certificazione viene descritto al paragrafo "Sistema di certificazione all'utilizzo di isotretinoina."

2 Programma di Prevenzione della Gravidanza

Il Programma di Prevenzione della Gravidanza deve assicurare una gestione responsabile di **isotretinoina**, mettendo a disposizione del medico, del paziente e del farmacista il materiale educativo relativo, nel quale viene data particolare enfasi alle misure di controllo della dispensazione del farmaco.

Oltre a questa "Guida alla prescrizione per il medico", il Programma di Prevenzione della Gravidanza comprende i seguenti documenti:

- 1) *Le "10 regole per la prescrizione" (criteri che devono essere soddisfatti per una corretta prescrizione di isotretinoina alla donna)*
- 2) *La "Guida alla terapia per il paziente"*
- 3) *La "Guida alla contraccezione"*
- 4) *La "Guida alla dispensazione per il farmacista"*
- 5) *Il "Modulo di Informazione e Consenso Informato per la paziente di sesso femminile"*

A Lei verranno consegnati tutti i documenti elencati, ad esclusione della Guida per il Farmacista. Inoltre, Le verrà consegnata la Monografia di Prodotto del medicinale contenente isotretinoina. La Monografia di Prodotto riporta le informazioni scientifiche inerenti l'isotretinoina unitamente ad una esauriente panoramica della letteratura pubblicata. La Monografia descrive l'epidemiologia dell'acne, il profilo di sicurezza e di tollerabilità del prodotto, la sua farmacologia clinica, i parametri farmacocinetici e farmacodinamici, descrivendo anche gli aspetti inerenti la qualità di vita.

2.1 Parte del Programma di Prevenzione della Gravidanza di interesse per il medico

La parte più importante dei mezzi informativi predisposti per il medico in merito al Programma di Prevenzione della Gravidanza è rappresentato da questa Guida alla prescrizione. La invitiamo quindi a leggerla molto attentamente.

Poiché è importante il Suo ruolo nell'educare la paziente di sesso femminile relativamente alla contraccezione, **deve informare la paziente in merito alla necessità di ricorrere ad una contraccezione efficace almeno un mese prima del trattamento, durante il trattamento e per almeno un mese dopo l'interruzione, nonché di effettuare un test di gravidanza prima, durante e cinque settimane dopo la fine del trattamento.**

Deve inoltre distribuire alla paziente la *Guida alla terapia per il paziente* (vedere paragrafo 2.2.1), la *Guida alla contraccezione* (vedere paragrafo 2.2.2) e il *Modulo di Informazione e Consenso Informato* (vedere paragrafo 2.2.3), che la paziente firmerà in occasione della visita di prescrizione.

Lei deve inoltre **discutere con la paziente il ruolo del partner nell'ambito della contraccezione**. E' quindi importante che il partner venga messo a conoscenza dei contenuti dei materiali distribuiti alla compagna.

Incoraggi la paziente a porre domande a qualunque punto a lei poco chiaro relativamente al farmaco, al trattamento e agli eventi avversi, alle strategie per la prevenzione della gravidanza.

2.1.1 10 regole per la prescrizione

Al fine di facilitarLa nel sincerarsi che una paziente di sesso femminile, potenzialmente fertile, possieda i requisiti per essere avviata ad un trattamento con **isotretinoina** è stata predisposta una lista di controllo, definita "*10 regole per la prescrizione*" (riportata al paragrafo 3.1), che Le verrà distribuita come materiale separato.

2.2. Parte del Programma di Prevenzione della Gravidanza di interesse per il paziente

Gli opuscoli per il paziente costituiscono i materiali educazionali di base e di informazione sulla terapia. E' quindi opportuno che anche Lei abbia familiarità con le pubblicazioni di seguito descritte:

1. La *Guida alla terapia per il paziente*, destinata sia alla paziente di sesso femminile che al paziente di sesso maschile, descrive rischi e benefici correlati al trattamento (vedere paragrafo 2.2.1).
2. La *Guida alla contraccezione*, destinata solo alla donna, descrive i metodi contraccettivi disponibili ed evidenzia la necessità di ricorrere ad una contraccezione efficace (vedere paragrafo 2.2.2).
3. Il *Modulo di Informazione e Consenso Informato per la paziente di sesso femminile* (vedere paragrafo 2.2.3).

Sarà Sua cura distribuire tali opuscoli ai pazienti e provvedere a far firmare il Consenso Informato.

2.2.1 Guida alla terapia per il paziente

La *Guida alla terapia per il paziente* è un opuscolo da distribuire a tutti i pazienti che verranno posti in terapia con **isotretinoina**. Questo opuscolo ha una duplice funzione: informare il paziente in merito alla terapia e alle condizioni di trattamento e, in secondo luogo, accompagnare il/la paziente durante il trattamento. In fondo all'opuscolo è inserito il diario del paziente, dove deve essere documentato l'evolversi della patologia.

Dovrà consegnare la *Guida alla terapia per il paziente* solo ai pazienti candidati al trattamento con **isotretinoina** durante la visita di selezione (prima della visita prevista per la prescrizione del farmaco).

L'opuscolo descrive rischi e benefici correlati al trattamento con **isotretinoina** ed è in grado di fornire le opportune istruzioni da seguire a garanzia di una ottimale sicurezza di impiego. Il manuale è un aiuto importante per:

- fornire al paziente importanti informazioni in merito alla terapia e aiutarlo nella preparazione al trattamento dell'acne con **isotretinoina**
- facilitare al paziente l'accettazione del trattamento e delle sue implicazioni
- accompagnare il paziente durante il trattamento con **isotretinoina**
- aiutare il paziente ad affrontare meglio l'acne e gli effetti collaterali che potrebbero manifestarsi nel corso della terapia, fornendo suggerimenti per minimizzarli e per gestirli
- facilitare al paziente una gestione responsabile della terapia, in quanto gli sarà richiesto di annotare e documentare sul diario allegato la sua

condizione fisica e il suo stato d'animo, nonché di riferirLe eventuali effetti indesiderati.

Il paziente sarà tenuto a mostrarLe le annotazioni apportate nelle specifiche sezioni durante la visita di controllo.

Sarà Suo compito descrivere l'evoluzione della malattia nelle parti di Sua competenza.

2.2.2 Guida alla contraccezione

Nella *Guida alla contraccezione*, che dovrà consegnare alla paziente durante la visita di selezione, vengono riportate le raccomandazioni per prevenire una gravidanza e vengono sintetizzate le informazioni relative ai metodi contraccettivi disponibili (modalità per il loro utilizzo e controindicazioni). Tali metodi vengono distinti, sulla base della loro efficacia contraccettiva, in metodi di prima e di seconda scelta.

La guida aiuterà la paziente a comprendere la necessità di affidarsi ad una modalità contraccettiva continua ed efficace, e di discutere con il Suo medico relativamente al metodo contraccettivo per lei più idoneo.

Nell'opuscolo viene inoltre descritta la tempistica di effettuazione dei test di gravidanza.

2.2.3 Modulo di Informazione e Consenso Informato

In funzione del sesso del paziente, sono state predisposte due versioni del *Modulo di Informazione e Consenso Informato*.

I due moduli contengono una parte comune, relativa agli effetti indesiderati che ci si può attendere e ai comportamenti da tenere nei riguardi del prossimo (es. le avvertenze di non condividere il farmaco con nessuno e di non donare sangue). Il modulo indirizzato alla donna prevede una sezione specifica dedicata alla necessità di adottare una contraccezione efficace e alla tempistica di effettuazione dei test di gravidanza.

Le pazienti da avviare alla terapia con **isotretinoina** dovranno riconoscere di essere state informate in merito al rischio teratogeno del farmaco, e dichiarare che osserveranno le misure atte a prevenire una gravidanza ed effettueranno i test di gravidanza, così come predisposto dal Programma di Prevenzione della Gravidanza. Questo impegno verrà sancito dalla firma del modulo di "Consenso Informato", che la paziente firmerà in occasione della visita di prescrizione, dopo averlo da Lei ricevuto durante la visita di selezione.

Il modulo firmato dovrà essere archiviato nel Suo ambulatorio, e una copia dovrà essere consegnata alla paziente.

2.3 Parte del Programma di Prevenzione della Gravidanza di interesse per il farmacista

La *"Guida alla dispensazione per il farmacista"* descrive le procedure da seguire relativamente alla dispensazione del farmaco. Il farmacista, in qualità di persona responsabile dell'atto finale del processo prescrittivo e della dispensazione di **isotretinoina**, deve controllare che la distribuzione del

prodotto venga effettuata in accordo a quanto viene descritto in misura più dettagliata nel capitolo 5.

I punti chiave relativi alla distribuzione di **isotretinoina** sono da ricollegare alla dispensazione del prodotto a **pazienti di sesso femminile** entro sette giorni dalla data di certificazione riportata sulla ricetta e alla fornitura di un quantitativo di capsule sufficiente per completare un ciclo di terapia pari ad un massimo di 30 giorni.

2.4 Sistema di certificazione all'utilizzo di isotretinoina

Tutte le volte che prescriverà **isotretinoina** ad una donna, dovrà sincerarsi dello stato di non gravidanza e della copertura contraccettiva della paziente. La verifica del possesso di questi due requisiti essenziali equivale alla certificazione della paziente all'utilizzo di **isotretinoina**, che si esplicita nella data di certificazione che dovrà riportare sulla ricetta.

Il farmacista verrà informato di questo modo di procedere tramite la "*Guida alla dispensazione per il farmacista*", e avrà la responsabilità di verificare ogni ricetta con particolare riferimento alla data di certificazione.

Il farmacista potrà infatti dispensare **isotretinoina** solo entro sette giorni dalla data di certificazione scritta sulla ricetta.

Lei dovrà riportare sulla ricetta:

- La data in cui la paziente è stata considerata idonea al trattamento con **isotretinoina**, ovvero la data in cui il medico si è sincerato dello stato di non gravidanza e della copertura contraccettiva della paziente.
- Il dosaggio giornaliero espresso in mg/die.

Nel caso in cui sulla ricetta non siano presenti tutte le informazioni richieste, il farmacista è tenuto a chiederLe chiarimenti.

2.4.1 Cosa significa Certificazione nell'ambito del Programma di Prevenzione della Gravidanza?

Il medico prescrittore ha la responsabilità di "certificare" la paziente che verrà posta in trattamento con **isotretinoina**.

Una paziente, per essere "certificata", ovvero dichiarata idonea al trattamento, deve soddisfare i seguenti tre criteri (vedere anche il paragrafo 3.2 sul Sistema per la verifica e la prevenzione della gravidanza):

1. Aver effettuato un primo *test di gravidanza* nei primi tre giorni del ciclo mestruale, prima di adottare un metodo contraccettivo e prima di iniziare il trattamento, al fine di escludere la possibilità di una gravidanza in atto prima di entrare in terapia con **isotretinoina**.

Se la paziente presenta un ciclo irregolare, il periodo in cui effettuare il test di gravidanza deve prendere in considerazione la sua attività sessuale, e comunque deve essere eseguito circa tre settimane dopo l'ultimo rapporto sessuale non protetto (dove per "non protetto" si intende che la paziente non abbia adottato alcun metodo contraccettivo efficace). In caso di rapporto sessuale "non protetto", il test di gravidanza precedente l'inizio del trattamento deve essere necessariamente effettuato dopo che la paziente abbia adottato per almeno un mese un metodo contraccettivo efficace.

Il prescrittore deve provvedere all'educazione della paziente in tema di contraccezione.

Un altro test di gravidanza (durante i primi tre giorni del ciclo mestruale) deve essere effettuato, sotto controllo medico, all'atto della prescrizione di **isotretinoina** o nei tre giorni precedenti la prescrizione.

E' inoltre raccomandata l'esecuzione di test di gravidanza sotto controllo medico ogni mese, all'atto della prescrizione o nei tre giorni precedenti.

2. Scegliere ed aderire all'uso continuativo di almeno un metodo contraccettivo di prima scelta, ma preferibilmente di due metodi di contraccezione complementari, di cui uno di barriera, almeno un mese prima dell'inizio del trattamento con **isotretinoina**, per tutta la durata del trattamento, e per almeno un mese dopo la sospensione del trattamento. Anche le pazienti con amenorrea devono utilizzare almeno uno, ma preferibilmente due metodi contraccettivi efficaci.
3. Affermare di aver compreso le condizioni sopra riportate, sottoscrivendo il "Modulo di Informazione e Consenso Informato".

3 Gestione della terapia

3.1 10 regole per la prescrizione

Per fornire le informazioni necessarie ad intraprendere la terapia dell'acne con isotretinoina orale nelle pazienti di sesso femminile in età fertile, viene di seguito riportata la tabella "10 regole per la prescrizione", che propone in dettaglio i passaggi chiave per la preparazione e la gestione della paziente nel corso della terapia.

La prescrizione di isotretinoina alla donna	✓
Correttezza dell' indicazione d'uso (forme gravi di acne, quali acne nodulo cistica o conglobata o acne con rischio di formazione di cicatrici permanenti, resistenti ad adeguati cicli di terapia standard con antibatterici ad uso sistemico ed a trattamento topico).	
Assenza delle seguenti controindicazioni: <ul style="list-style-type: none"> • Gravidanza o allattamento al seno • Donne in età fertile, salvo che non siano soddisfatte tutte le condizioni previste dal Programma di Prevenzione della Gravidanza • Insufficienza epatica • Iperlipidemia • Ipervitaminosi A • Ipersensibilità all'isotretinoina o ad uno degli eccipienti • Trattamento concomitante con tetracicline 	
La paziente è stata informata e ha compreso il rischio teratogeno correlato al trattamento con isotretinoina .	
La paziente ha compreso la necessità di effettuare visite di controllo ad intervalli di 28 giorni (per la limitazione relativa alla quantità di farmaco prescrivibile, che può coprire una terapia di massimo 30 giorni, e per l'effettuazione di un test di gravidanza).	

La paziente ha compreso e ha accettato la necessità di una contraccezione efficace , senza interruzione, almeno 1 mese prima dell'inizio del trattamento, per tutta la durata del trattamento e per almeno 1 mese dopo la fine del trattamento, anche nel caso in cui non sia sessualmente attiva. Deve essere utilizzato almeno un metodo efficace di contraccezione (di prima scelta), ma preferibilmente due metodi complementari, incluso un metodo di barriera (di seconda scelta) per ridurre il rischio di un possibile fallimento della copertura contraccettiva. Pertanto la paziente va informata in merito alla contraccezione prima di iniziare il trattamento. Durante il trattamento, in occasione della visita di controllo da effettuarsi ogni 28 giorni, si deve continuare a fornire consulenza a riguardo e a verificare il corretto utilizzo dei metodi anticoncezionali.	
La paziente con amenorrea deve comunque seguire tutte le indicazioni relative ad una contraccezione efficace.	
La paziente è in grado di osservare le misure contraccettive scelte.	
La paziente è stata informata e ha compreso le potenziali conseguenze di una gravidanza ed è al corrente del fatto che, se nonostante le precauzioni prese, si dovesse verificare una gravidanza in corso di trattamento, la terapia deve essere immediatamente interrotta, e la paziente deve discutere con un esperto in teratogenicità l'opportunità di continuare la gravidanza. Lo stesso vale se la gravidanza si dovesse verificare nel mese successivo all'interruzione del trattamento.	
La paziente ha compreso la necessità e ha accettato di sottoporsi a test di gravidanza prima, durante e cinque settimane dopo la fine del trattamento. Un test negativo di gravidanza, con una sensibilità minima di 25mIU/ml, da effettuarsi sotto controllo medico nel corso dei primi tre giorni del ciclo mestruale, è il pre-requisito per iniziare il trattamento con isotretinoina .	
La paziente, dopo aver ricevuto tutte le informazioni necessarie, a voce e per iscritto (<i>Guida alla terapia per il paziente, Guida alla contraccezione</i>), dichiara di aver compreso i rischi e le precauzioni alle quali attenersi in corso di terapia con isotretinoina , firmando il <i>Modulo di Informazione e Consenso Informato</i> .	

3.2 Sistema per la verifica e la prevenzione della gravidanza

Prima di iniziare la terapia

Nel corso dei primi tre giorni del ciclo mestruale, prima di adottare un metodo di contraccezione e prima di ricevere la prescrizione iniziale di **isotretinoina**, si raccomanda di effettuare un test di gravidanza iniziale sotto controllo medico, con una sensibilità di almeno 25 mIU/ml. Data e risultato del test devono essere registrati sul Modulo di Informazione e Consenso Informato. Questo test viene effettuato per **escludere la possibilità di una gravidanza in atto prima di adottare il metodo di contraccezione**. Se la paziente presenta un ciclo irregolare, il momento in cui effettuare questo test di gravidanza deve essere identificato sulla base dell'attività sessuale della paziente e il test deve essere effettuato approssimativamente tre settimane dopo l'ultimo rapporto sessuale non protetto (laddove "non protetto" significa che la paziente non abbia adottato alcun metodo contraccettivo efficace).

Un altro test di gravidanza sotto controllo medico deve essere effettuato durante la visita in cui viene prescritto il farmaco o nei tre giorni precedenti tale visita (durante i primi tre giorni del ciclo mestruale), e non deve essere eseguito prima che la paziente abbia adottato per almeno un mese un metodo di contraccezione efficace. Questo test deve **accertare che la paziente non sia incinta quando inizia il trattamento con isotretinoina**.

Visite di controllo

Visite di controllo devono essere predisposte ad intervalli di 28 giorni.

E' raccomandata l'effettuazione di un test di gravidanza sotto controllo medico su base mensile, in occasione della visita di prescrizione o nei tre giorni precedenti. Lei sarà responsabile di verificare la negatività del test e di riportare data di effettuazione ed esito negativo sul diario della paziente.

Idealmente, il test di gravidanza, la prescrizione e la dispensazione di **isotretinoina** dovrebbero avvenire nell'ambito della stessa giornata.

Fine del trattamento

Cinque settimane dopo la sospensione del trattamento, la donna dovrà sottoporsi ad un ultimo test per escludere la gravidanza.

4. Selezione dei metodi di contraccezione

E' estremamente importante che, nel caso in cui la paziente non stia già utilizzando un metodo contraccettivo efficace, la paziente venga indirizzata ad una consulenza relativa alla scelta del metodo appropriato. La disinformazione in merito alla contraccezione può esistere indipendentemente dall'età della paziente, dallo stato sociale, dall'esperienza o dall'educazione sessuale. Quando si affrontano le tematiche correlate alla contraccezione, possono verificarsi numerosi malintesi. Poiché non è possibile identificare tutti gli eventuali equivoci che possono scaturire dalla disinformazione sulla contraccezione, è importante che Lei sottolinei alla paziente la necessità di adottare solo specifici metodi di contraccezione durante la terapia con **isotretinoina**. Ricordi alla paziente che è di cruciale importanza seguire sempre fedelmente le istruzioni. Non importa quale sia il metodo di contraccezione adottato: se viene utilizzato in modo scorretto o in misura discontinua, è possibile che si verifichi una gravidanza. Si assicuri che la paziente aderisca alle condizioni di prevenzione della gravidanza elencate di seguito, inclusa la conferma che abbia acquisito un adeguato livello di conoscenze in materia.

La paziente deve aderire all'uso continuativo di almeno un metodo di contraccezione di prima scelta, ma preferibilmente di due metodi di contraccezione complementari, incluso un metodo di barriera (di seconda scelta). In caso di trattamento con **isotretinoina** è richiesto un lasso di tempo minimo di copertura contraccettiva di almeno un mese prima di iniziare la terapia. La copertura contraccettiva deve essere protratta per tutta la durata della terapia e per almeno un mese dopo la fine del trattamento.

La seguente lista ha lo scopo di informarLa in merito ai metodi di prevenzione della gravidanza disponibili.

Alcuni metodi contraccettivi molto efficaci, detti "metodi di prima scelta", garantiscono un'affidabilità contraccettiva superiore ad altri, e sono rappresentati dai contraccettivi ormonali, dai cerotti contraccettivi, dai dispositivi intrauterini (IUD), dai sistemi ormonali intrauterini (IUS) e dalla sterilizzazione chirurgica (legatura delle tube). Quest'ultimo non è consentito in Italia come sistema di contraccezione. I metodi contraccettivi di "seconda scelta" (moderatamente efficaci) comprendono i metodi di barriera quali il profilattico e il diaframma. La contraccezione post-coitale (di emergenza) non deve essere considerata come una prima scelta, ma può essere presa in considerazione

solo se entrambi i metodi raccomandati hanno portato all'insuccesso (ad es. per mancata assunzione della pillola e rottura del profilattico).

Nell'elenco è inclusa, per ogni metodo, la misura dell'efficacia contraccettiva, espressa come Indice di Pearl. L'Indice di Pearl è definito dal numero di gravidanze osservate in 100 donne/anno mentre si fa ricorso al rispettivo metodo contraccettivo. Se 100 donne utilizzano correttamente un metodo contraccettivo per un anno e in questo periodo di tempo si verificano due gravidanze, il metodo ha un Indice di Pearl pari a 2.

4.1 Metodi comprovati di prevenzione della gravidanza

Metodi di prima scelta

Metodo	Indice di Pearl	Come utilizzarlo	Caratteristiche
IUS ormonale (levonorgestrel)	0,1	Posizionamento intrauterino. Rilascio locale di piccole quantità di progestinico	Contraccezione efficace per 5 anni. Assenza di sanguinamento nel 20% dei casi. Irregolarità mestruali nei primi mesi
Pillola contraccettiva combinata (COC) orale	0,3	Una pillola al giorno con o senza interruzione per sette giorni	Metodo utilizzato più frequentemente. Regola al meglio il ciclo
Cerotto contraccettivo	0,3	Rilascia attraverso la cute ormoni estrogeno-progestinici, come la pillola	Applicazione settimanale. Può staccarsi. Può dare irritazioni cutanee
Anello vaginale	0,3	Posizionamento vaginale per tutto il ciclo	Effetti collaterali inferiori per la sua applicazione locale. Richiede dimestichezza
Sterilizzazione femminile	0,5	Legatura delle tube (non consentito in Italia come sistema di contraccezione)	Metodo irreversibile. Richiede ricovero ospedaliero ed anestesia totale
IUD in rame (spirale)	0,6	Posizionamento intrauterino	Efficacia contraccettiva sino a 5 anni; non è idoneo per le donne più giovani

Metodi di seconda scelta

Profilattico	2	Sottile guaina che ricopre il pene.	Elevato tasso di insuccesso se usato in modo scorretto. Protegge dalle malattie veneree
Diaframma	6	Disco in gomma da posizionare in vagina, barriera intrauterina contro lo sperma	Irritazione della vagina. Da utilizzare solo con spermicidi; efficacia fortemente condizionata dall'esperienza nel posizionarlo

Contraccezione post-coitale o di emergenza

I contraccettivi orali post-coitali devono essere utilizzati quali contraccettivi d'emergenza e non sono raccomandati come metodo di contraccezione in corso di trattamento con **isotretinoina**. Si tratta di una pillola di emergenza che deve essere utilizzata solo se entrambi i metodi raccomandati, di prima e seconda scelta, hanno portato all'insuccesso (ad es. per mancata assunzione della pillola e rottura del profilattico).

Metodi "naturali"

Esistono poi altri metodi cosiddetti "naturali" che però sono considerati meno affidabili, poiché presentano un elevato grado di insuccesso. Questi metodi comprendono il coito interrotto (interruzione del rapporto prima che avvenga l'eiaculazione), Ogino-Knaus, determinazione della temperatura basale (subito dopo l'ovulazione si osserva un incremento della temperatura corporea). I metodi "naturali" e altri metodi simili (es. monitoraggio dell'ormone luteinizzante nelle urine) cercano di prevedere quali saranno i giorni in cui la donna ha meno probabilità di rimanere incinta, in base al giorno in cui è avvenuta l'ovulazione. E' comunque molto difficile prevedere l'ovulazione. Non ci sono giorni completamente sicuri; anche le donne che hanno cicli regolari possono ovulare al di fuori dei giorni previsti.

Questi metodi non devono essere utilizzati per prevenire la gravidanza in corso di trattamento con isotretinoina.

4.2 Metodi di prevenzione della gravidanza raccomandati in corso di trattamento con isotretinoina

L'obiettivo del Programma di Prevenzione della Gravidanza è il raggiungimento della più elevata affidabilità contraccettiva in corso di trattamento con **isotretinoina**. Pertanto, in accordo con il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) del medicinale contenente **isotretinoina** raccomandiamo che la paziente adotti almeno un metodo contraccettivo di prima scelta, ma preferibilmente due metodi di contraccezione complementari, incluso un metodo di barriera.

L'uso simultaneo di due metodi contraccettivi è raccomandato al fine di evitare:

- insuccesso di un metodo (che può verificarsi anche con i metodi ormonale, chirurgico)
- disattenzione da parte della paziente (che non può essere esclusa)
- alterata affidabilità contraccettiva a causa di interazioni tra il contraccettivo e isotretinoina che non può essere del tutto esclusa

Nella scelta del metodo, bisogna ricordare che alcuni metodi interferiscono con la durata del ciclo o comportano l'assenza del sanguinamento. Questo può rendere difficile determinare il momento più idoneo per effettuare il test di gravidanza. Possibilmente, è opportuno optare per un metodo di contraccezione di prima scelta che non interferisca con la durata del ciclo o, meglio, permetta di regolarizzare un ciclo irregolare.

5 Il controllo della dispensazione

La fase più importante nel controllo della dispensazione del farmaco è la richiesta avanzata al farmacista di dispensare **isotretinoina** alla **paziente di sesso femminile entro un periodo di tempo di massimo sette giorni dalla data di certificazione riportata sulla ricetta**, e in una quantità non superiore a quella prevista per una terapia di **massimo 30 giorni**.

Le raccomandiamo di riportare sulla ricetta tutte le informazioni richieste (data di certificazione e dosaggio giornaliero prescritto). In caso di omissione di uno di questi dati, il farmacista è tenuto a chiederLe chiarimenti.

Il farmacista deve:

1. Verificare la presenza sulla ricetta della data di certificazione e del dosaggio giornaliero prescritto (espresso in mg/kg)
2. Dispensare **isotretinoina** alle pazienti di sesso femminile entro un limite massimo di **sette giorni** dalla data di certificazione riportata sulla ricetta. Il farmacista non deve dispensare **isotretinoina** se la ricetta viene presentata dopo più di sette giorni dalla data di certificazione. Queste prescrizioni devono essere considerate scadute e devono essere rinnovate da parte del prescrittore (dove ritenuto necessario, sulla base di un nuovo test negativo di gravidanza)
3. Dispensare **isotretinoina** a donne in età fertile solo per un ciclo di terapia di **massimo 30 giorni**
4. Dispensare una nuova confezione di **isotretinoina** solo in seguito a presentazione di una nuova ricetta
5. Non accettare richieste telefoniche, via fax, o informatizzate di **isotretinoina**, richieste di reintegro di farmaco o distribuzione di campioni.

Infine, il paziente è tenuto a riconsegnare al farmacista le capsule non utilizzate al termine della terapia.

Segnali al Responsabile di Farmacovigilanza della Sua struttura eventuali reazioni avverse e qualsiasi caso di gravidanza o sospetta esposizione embrio fatale della paziente sottoposta a terapia con isotretinoina.

In caso di domande relative al Programma di Prevenzione della Gravidanza, La preghiamo di contattare il Servizio di Farmacovigilanza della ditta

Data di revisione