

## Uso sicuro dell'isotretinoina

L'isotretinoina è un composto retinoide derivato dalla vitamina A, indicato per il trattamento di alcune gravi forme di acne (per esempio acne nodulare o conglobata ovvero acne con rischio di cicatrici permanenti) refrattarie a cicli adeguati di terapia standard con antibatterici sistemici e di terapia topica. Questo farmaco è altamente teratogeno<sup>1</sup> e la sua assunzione in gravidanza, anche se limitata a pochi giorni, può determinare l'insorgenza di anomalie congenite.

Per questo, già dal 2003, a livello europeo<sup>2</sup> è stato previsto che la prescrizione di isotretinoina alle donne in età fertile deve avvenire nell'ambito di un Programma di prevenzione della gravidanza<sup>3</sup> (box) che sottopone le pazienti a rigide misure di controllo atte a prevenire una gravidanza.

L'obbligo di attuare il Programma di prevenzione, dopo averne concordato i dettagli con le autorità nazionali, compete alle aziende titolari dei farmaci che sono, inoltre, tenute a registrare e monitorare eventuali casi di gravidanza e/o di sospetta esposizione embrio-fetale, a presentare rapporti periodici con le scadenze previste per le nuove autorizzazioni e a non fornire campioni gratuiti del prodotto medicinale.

In Italia sono autorizzate all'immissione in commercio quattro specialità contenenti isotretinoina per le quali sono stati presentati dei programmi differenziati di prevenzione della gravidanza. La necessità di uniformare i programmi, con particolare riferimento alle modalità di prescrizione e di controllo della dispensazione, hanno indotto l'AIFA ad elaborare un provvedimento di carattere generale

con disposizioni per medici, farmacisti e aziende farmaceutiche in aggiunta ai singoli provvedimenti relativi ad ogni specialità medicinale.

Il provvedimento, in fase di emanazione, consente l'uso sistemico dell'isotretinoina esclusivamente nell'ambito del "Programma di prevenzione del rischio teratogeno" approvato dall'AIFA e concernente l'insieme delle procedure finalizzate ad evitare gli effetti teratogeni della isotretinoina attraverso modalità di prescrizione, dispensazione, distribuzione del farmaco associate ad una dettagliata informazione alle pazienti candidate al trattamento con tale farmaco.

Tale Programma prevede:

**A) Materiali educazionali per il medico:**

1. Dieci regole per la prescrizione (vedi scheda p. 168);
2. guida alla prescrizione per il medico.

**B) Materiali educazionali per le pazienti:**

1. guida alla terapia per la paziente, guida alla contraccezione;
2. modulo di informazione e consenso informato per le pazienti di sesso femminile.

**C) Materiale educazionale per il farmacista:**

1. guida alla dispensazione per il farmacista.

**D) Modulo di follow-up delle gravidanze**

*(da seguire nel caso in cui, nonostante tutte le precauzioni, dovesse verificarsi una gravidanza in corso di terapia con isotretinoina).*

### Box PREVENZIONE DELLA GRAVIDANZA PER DONNE IN TERAPIA CON ISOTRETINOINA<sup>3</sup>

■ Il Programma di prevenzione della gravidanza si articola in tre componenti:

**a) Programma informativo:**

- migliorare la consapevolezza del rischio teratogeno nei pazienti e nei medici;
- informare e sensibilizzare ulteriormente le pazienti e ricercarne l'approvazione.

**b) Gestione della terapia:**

- fornitura ai prescrittori di materiale informativo adeguato da consegnare alle pazienti;
- esecuzione, sotto la supervisione del medico, di test di gravidanza prima, durante e fino a cinque settimane dopo il trattamento;
- adozione prima dell'inizio della terapia di almeno un metodo con-

traccettivo efficace o preferibilmente due forme complementari di contraccezione, ivi compreso un metodo di barriera.

**c) Controllo della distribuzione:**

- limitazione di vendita;
- quantità di farmaco da utilizzare per 30 giorni;
- ricetta valida per 7 giorni.

## SCHEMA: dieci regole per la prescrizione di medicinali contenenti isotretinoina

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:

1. 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 e a trattamento topico).
2. **Assenza** delle seguenti **controindicazioni**:
  - 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.
3. La paziente è stata informata e ha compreso il **rischio teratogeno** correlato al trattamento con isotretinoina.
4. 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).
5. 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.
6. La paziente con **amenorrea** deve comunque seguire tutte le indicazioni relative ad una contraccezione efficace.
7. La paziente è in **grado di osservare** le misure contraccettive scelte.
8. 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.
9. 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.
10. La paziente, dopo aver ricevuto tutte le informazioni necessarie, a voce e per iscritto (*Guida alla terapia per il paziente, Guida alla contraccezione*), dichiara di aver compreso i rischi e le precauzioni alle quali attenersi in corso di terapia con isotretinoina firmando il *Modulo di informazione e Consenso Informato*.

Il caso dell'isotretinoina dimostra come in ultima analisi la minimizzazione di un rischio teratogeno, noto e non eliminabile perché proprio della molecola, appare legato in parte a limitazioni regolatorie, restrizione delle indicazioni e della sua disponibilità (prescrivibilità e dispensabilità), ma soprattutto a strategie di comunicazione finalizzate ad informare sui rischi e a responsabilizzare tutti i soggetti coinvolti nel trattamento: pazienti, medici farmacisti ed azienda farmaceutica.

L'elemento principale è la condivisione del rischio e delle precauzioni da adottare, che diventano particolarmente rilevanti quanto meno si considera salvavita il farmaco coinvolto. Numerosi agenti antitumorali sono teratogeni e controindicati in gravidanza, ma per la patologia che trattano e per l'ambito (ospedaliero) in cui vengono somministrati non sono accompagnati da programmi di prevenzione delle gravidanze come quello previsto per l'isotretinoina.

D'altra parte la patologia curata dall'isotretinoina è più frequente nei soggetti in età fertile e sebbene sia previsto che: *deve essere prescritta soltanto da parte di o sotto la supervisione di medici esperti nell'uso di retinoidi per via sistemica, per il trattamento di acne severa pienamente consapevoli dei rischi della terapia con isotretinoina e dei controlli richiesti*, la sua prescrizione non è vincolata a specialisti o ad ambiti ospedalieri, ma solo al rispetto

da parte del medico delle dieci regole (vedi scheda p. 171). Considerato che la tempistica per esecuzione di test di gravidanza (vincolato all'inizio del ciclo mestruale della paziente), prescrizione e dispensazione del prodotto (possibilmente nella stessa giornata al massimo) sono difficilmente realizzabili, il rinvio a specialisti od ospedali renderebbe del tutto impraticabile il trattamento con isotretinoina.

Il materiale educativo previsto ripropone rischi, precauzioni necessarie e verifiche relative all'adozione delle stesse in più punti del programma; probabilmente la minimizzazione del rischio teratogeno dell'isotretinoina sarà realizzata oltre che dall'implementazione del piano di prevenzione anche da una riduzione dei consumi per le difficoltà di adesione ai vincoli imposti dal programma stesso con rinuncia ad una terapia particolarmente complicata da rispettare. **bif**

#### Bibliografia

1. Agenzia Italiana del Farmaco. Farmaci e gravidanza. 2005.
2. Disponibile on-line: [www.emea.eu.int/index/indexh1.htm](http://www.emea.eu.int/index/indexh1.htm) (accesso verificato il 26/09/05).
3. Decisione della Commissione Europea del 17/10/2003; disponibile on-line: [http://pharmacos.eudra.org/F2/register/refh\\_others.htm](http://pharmacos.eudra.org/F2/register/refh_others.htm) (accesso verificato il 26/09/05).