

Dobbiamo buttare l'isotretinoina o l'italica versione dello SMART?

Carlo Pelfini

Azienda Ospedaliera della Provincia di Pavia

cpelfi@tin.it cell. 3332784826

Ormai a tutti è noto come sia entrata in vigore, dopo la pubblicazione sulla Gazzetta Ufficiale (1), una determinazione del Direttore generale dell'Agencia Italiana del Farmaco (sentito il parere della sottocommissione di farmacovigilanza della Commissione Unica del Farmaco e acquisito il parere favorevole della CTS) che ha carattere cogente e determina le modalità dell'uso sistemico dell'isotretinoina (IT), così infatti recita la *“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.*”

Pertanto ci si trova dinnanzi ad un'assoluta novità, per quanto riguarda il nostro comportamento nei confronti della prescrizione di un farmaco etico, decisamente essenziale per un buon numero delle nostre acneiche; nel caso tutto questo ci fosse sfuggito (ma questa determinazione ha valore di un'ordinanza legale e, come la legge, non ammette ignoranza) gli uffici di molte Sanità Regionali hanno provveduto a trasmetterla ad ospedali ed ASL, come pure è rintracciabile nei siti di alcuni Ordini dei medici, inoltre nella stessa determinazione è fatto obbligo alle ditte fornitrici (*) di fornire gli opuscoli conformi a quanto dettagliato nell'allegato alla determinazione stessa. Quindi non più linee guida più o meno condivisibili da seguire volontariamente ma, forse unici al mondo, abbiamo una determinazione che *impone* le modalità d'uso dell'isotretinoina ed intuibili sanzioni per chi causi danno non ottemperandovi. Infatti, d'ora in poi (art. 1) *“L'uso sistemico della isotretinoina in Italia è consentito esclusivamente nell'ambito del “Programma di prevenzione del rischio teratogeno”, approvato dall'AIFA sulla base della decisione della Commissione europea del 17 ottobre 2003 e realizzato dall'azienda farmaceutica titolare dei medicinali contenenti isotretinoina secondo le modalità riportate in allegato 1”*.

Ci sarebbe da discutere all'infinito se l'obiettivo non fosse, a priori, totalmente condivisibile: il numero di gravidanze esposte all'IT non diminuisce a sufficienza (1) come pure, ovviamente, le notorie gravi, talvolta irrimediabili conseguenze (2,3), pertanto non si possono che ritenere giusti ed indispensabili i provvedimenti volti ad azzerarne o perlomeno a ridurne quanto più possibile il numero. Ancora, riteniamo, con altri (4, 5) che il rischio possa aumentare per altre ragioni quali il moltiplicarsi dei marchi: in Italia, oltre ai noti Roaccutan ed Aisoskin, vi è il recente generico Isotretinoina EG, ed un altro è in arrivo, ma nel mondo sono oltre 30; ancora va citato l'acquisto via internet, ovviamente totalmente al di fuori di ogni regola e controllo e, specie per gli USA, in paesi limitrofi ove costa da due a quattro volte meno.

Nello stesso tempo è assolutamente necessario che ci sia consentito l'uso di questo farmaco, di impiego prevalentemente dermatologico e di indiscussa importanza terapeutica: le acni gravi sono tutt'altro che rare, nella nostra pratica professionale e, ancora, l'impatto sulla qualità della vita di chi ne sia affetto è documentato (6), ivi compreso la difficoltà di trovare un'occupazione, come attestato dalla fondamentale ricerca di Cunliffe (7).

Ma il problema è anche un altro: il mezzo utilizzato, vale a dire questa “determinazione” che rende macchinosa e certamente più difficile la prescrizione di un farmaco indispensabile, è un metodo corretto ed in grado di risolvere il problema ?

(*) il copioso materiale è in corso di distribuzione o scaricabile dai siti internet (es. http://www.fidiapharma.it/files/index.cfm?id_rst=169). Si consiglia di prenderne visione anche prima di proseguire la lettura.

Vediamo di delineare al meglio per l'appunto il problema, (costatando, in primis, la limitatezza dei dati riguardanti il nostro paese) prima di esaminare e discuterne le possibili soluzioni, esaminando: 1) L'indispensabilità dell'isotretinoina e le sue indicazioni 2) teratogenesi: entità ed esito delle gravidanze esposte al farmaco. 2) iniziative e piani di controllo del rischio teratogeno (PPP, SMART, iPLEDGE). 3) il ruolo positivo e gli errori del dermatologo. 4) le nuove disposizioni vigenti in Italia.

1) L'indispensabilità dell'isotretinoina sistemica e il rispetto delle indicazioni.

La superiore efficacia dell'isotretinoina per os, rispetto a qualsiasi terapia antibiotica od ormonale (8) è a tutti nota, e non ha bisogno di ulteriore convalida, in commercio dal 1982, ha decisamente e favorevolmente cambiato la prognosi delle acni gravi, la persistenza delle remissioni indotta è la sua principale caratteristica.

E' uno dei farmaci decisamente ben studiati nelle sue indicazioni, nelle modalità d'uso come pure nelle rare controindicazioni; i suoi effetti collaterali sono noti ed importanti (e, teratogenesi a parte, esulano dalla presente trattazione), le linee guida delle società di dermatologia internazionali, le pubblicazioni, anche recenti, sia sulla terapia sistemica dell'acne (9,10,11, 12) sia specifiche sull'IT (13,14) ci hanno insegnato e c'insegnano ad individuarli e a fronteggiarli. Per quanto riguarda le indicazioni sono quelle che ci sono note da sempre: acne grave (e dunque sempre nella nodulo cistica o conglobata), resistente alla terapia convenzionale o, come meglio precisato nell'allegato alla "determinazione", acni gravi " *resistenti a adeguati cicli di terapia standard con antibatterici ad uso sistemico ed a trattamento topico*". Ma resistente da quanto? In Francia specificano (15): almeno dopo tre mesi (ed i mesi salgono a 12 secondo il testo inglese di Cunliffe e Gollnick (16)-) di dimostrata inefficacia di una terapia locale combinata con antibiotici sistemici. Ancora molte linee guida come pure nel presente allegato alla "determinazione", aggiungono, ed è assolutamente condivisibile: " *acne con rischio di formazione di cicatrici permanenti*". In Inghilterra aggiungono l'ulteriore indicazione di "un significativo stress psicosociale, indipendente dal grado di acne" (16) ma, in questo caso, il margine discrezionale è decisamente alto, ed apre la discussione sull'allargamento delle possibilità prescrittive. Se questo accade comunemente ed è noto, dall'indagine internazionale (1996-97) di Cunliffe e coll. (17), come al 45% degli acneici fosse stata prescritta l'IT, non rispettando le indicazioni definite "storiche", non vuol dire che ciò sia corretto. Ci sembra che un conto sia considerare, nella valutazione della gravità di un'acne, anche importanti fattori subiettivi, inducenti, ad esempio, un'acne escoriata, un altro assegnare l'IT in maniera indiscriminata. Ancora l'IT viene prescritta in acni non gravi, talvolta sin dall'inizio e per tempi protratti, soltanto in basse dosi (es. 10mg/die o a gg alterni); quest'ultime, pur consentendo di evitare o ridurre gli effetti collaterali lievi, ci sembra possano ulteriormente condurre a sottovalutare il farmaco ed i suoi rischi maggiori che, per la più parte (teratogenesi compresa), non sono dose-dipendenti.

2) Teratogenesi: entità ed esito delle gravidanze esposte.

L'effetto teratogeno dell'IT è noto: è il primo farmaco commercializzato per un'indicazione non a rischio di vita, (la talidomide, ammessa al commercio negli USA, vi si avvicina ma è usata prevalentemente in patologie più gravi) questo spiega perché, a differenza degli etici oncologici, sia spesso sotto accusa ad opera della stampa e non solo, ricordiamo come, per un certo periodo, da noi ne sia stato interdetto l'uso alle acneiche. Risalgono al 1983-1984 le prime comunicazioni e le pubblicazioni delle piccole casistiche comprovanti l'elevata attività teratogena dell'isotretinoina; l'esposizione al farmaco, specie nel primo trimestre di gravidanza, induce sia un cospicuo numero di aborti spontanei che difetti neonatali "maggiori", raggruppati da Lammer e coll. (1985-(2) in un'aspecifica sindrome: "Retinoid Acid Embriopathy", costituita da compromissione craniofacciale, cardiaca, del sistema nervoso centrale e timica; qualche ulteriore dato sui danni tardivi a livello del S.N.C dei nati vivi ci è aggiunto dalle ricerche di. Dal 1989, sino al 2000 la FDA aveva ricevuto 1063 reports di aborti e 234 di anomalie congenite da IT, pari a 20 reports di anomalie e 89 aborti per anno (18); la cifra

acquista una dimensione corretta se riferita al numero di donne sottoposta a terapia con IT, negli USA dal 1990 al 1997 è stata prescritta nel corso di oltre cinque milioni di visite, pari al 17% del totale delle visite per acne e tuttora le prescrizioni secondo la FDA sono oltre centomila per mese. La percentuale di gravidanze esposte, molto dibattuta (19,20,21,22) anche perché è verosimile che vi sia un sommerso, indica cifre oscillanti 4.1 e il 2.9 per mille cicli di IT (20 settimane di somministrazione in media); sul 28% le anomalie congenite riscontrate nei feti esposti a fronte del 2% nelle gravidanze non esposte. I dati più recenti, provenienti dai Centri di Farmacovigilanza francesi non sono molto dissimili: 0.26 per mille acneiche esposte (22). I dati di Dai e coll. (24) non sono certamente recenti (1992) ma sono illuminanti sulla insufficiente prevenzione allora messa in atto: secondo i dati, sulla base di 433 rapporti spontanei pervenuti alla Hoffmann-La Roche, il 33% delle acneiche esposte all'IT erano già gravide prima dell'inizio della terapia, il 40% non usava alcuna forma contraccettiva, il 26% metodi inaffidabili, e di quelle che vi ricorrevano un quarto usavano metodi non efficaci e le rimanenti ammettevano di usarla irregolarmente. I dati noti sull'esito delle 403 gravidanze elencano un 54% di aborti praticati, un 7% di spontanei o nati morti; dei 151 nati vivi il 47% presentava malformazioni maggiori, il 5% minori e il 48% erano apparentemente sani. Nonostante le segnalazioni ai medici e le sempre più dettagliate avvertenze d'uso contenute nelle confezioni del farmaco, le segnalazioni di aborti e malformazioni neonatali continuarono a salire. (25).

3) Iniziative e piani di controllo del rischio teratogeno (PPP, SMART, iPLEDGE).

Esaminiamo brevemente ciò che inizialmente (a metà degli anni 80) veniva richiesto, riassumendo le avvertenze contenute nel foglio illustrativo allegato alla confezione (allora solo della Hoffmann La-Roche) che, citando l'elevatissimo *rischio di teratogenicità*, ovviamente ne escludeva l'uso in gravidanza, dichiarando l'IT controindicata "in tutte le donne in grado di procreare a meno che la paziente rispetti le seguenti condizioni". Le condizioni essenziali riguardavano l'obbligo di fornire informazioni sui rischi di una gravidanza che insorgesse nel corso della terapia e sull'indispensabilità di una contraccettiva adeguata, nonché dell'accertarsi della capacità della paziente di capire le istruzioni; un test di gravidanza andava praticato due settimane prima dell'inizio della terapia, che andava cominciata dopo la comparsa di un flusso mestruale. Ovviamente si constatò come questo fosse insufficiente, e nel 1988 negli USA sia la ditta produttrice sia la Food and Drug Administration (FDA) decisero di varare uno specifico "Pregnancy Prevention Program" (PPP, Tab.1) a salvaguardia delle acneiche in età fertile che assumessero IT. Il programma era rivolto a medici e pazienti e, come è noto, integrava le già citate precedenti "avvertenze" ribadendo ed indicando, tra le principali misure da adottarsi: precise informazioni, consenso scritto, test di gravidanza iniziale, notizie sulla necessità di un'assoluta contraccettiva e su un programma per la stessa (compreso il rimborso di una visita specialistica a tale fine). Altre misure hanno riguardato successivamente sia il sistema di confezione del farmaco, che le avvertenze incluse, ripetutamente ampliate e modificate; era cospicua, come lo è tuttora, e dettagliata la fornitura di materiale ed opuscoli didattici e si è giunti, negli USA, sino alla fornitura di una videocassetta da visionare nello studio del medico.

I coordinatori del PPP proposero alle donne in età fertile di registrarsi in un programma (BUAS- Boston University Accutane Surveyr), quasi mezzo milione di donne vi aderirono negli anni 89-99 approssimativamente corrispondenti ad un 38-40% delle consumatrici di IT: 900 le gravidanze esposte denunciate sino al 1999 (26) e con la constatazione di un tasso minore nelle aderenti al BUAS, il che portava la FDA ad incoraggiarne l'adesione (27). Purtroppo, dall'inizio del programma, il numero delle partecipanti si è dimezzato, a fronte di un triplicarsi delle prescrizioni di IT.

Gli effetti dopo cinque anni di applicazione del "Pregnancy Prevention Program" sono stati a suo tempo valutati da Mitchell e coll. (28) - 17.216 donne vennero seguite, intervistate per lettera o per telefono. In questo periodo (1989-1993) vennero registrate 402 gravidanze (0.28%) durante la terapia con IT, con un tasso per mille cicli di isotretinoina sceso dal 4% del 1989 a 3,1% del 1991-

1993. Solo lo 0,6% del campione non usava contraccezione e il 49% usava estroprogestinici, a fronte rispettivamente del 7% e del 28% della popolazione generale corrispondente, calcolati sui dati del "National Survey of Family Growth". Il 72% delle gravide optarono per l'aborto terapeutico, il 16% ebbero un aborto spontaneo, il 3% gravidanze ectopiche e l'8% un nato vivo. I dati, possono essere visti in una duplice ottica, quella dei positivi risultati ottenuti che senz'altro vi sono e quella della dimensione di un evento che persisteva: 32 nascite con la nota percentuale di malformazioni, nonostante l'impegnativo programma di prevenzione. Nonostante questi accurati e necessari programmi, ovunque adottati, il numero di gravidanze esposte ha continuato a crescere, specie negli USA, e ciò ha indotto a rielaborare e perfezionare il PPP, pervenendo nel 2001 allo **SMART** (System to Manage Accutane Related Teratogenicity- Tab.2), che aggiunge al precedente la richiesta di un duplice test di gravidanza prima di iniziare l'IT, uno ogni mese per tutta la durata della sua somministrazione ed uno al termine del mese successivo alla sua sospensione, limita a 30 gg la validità di una ricetta non ripetibile, sulla quale va affisso una dichiarazione del medico (yellow sticker) sia di conferma della prescrizione che dell'idoneità della paziente ad assumere il farmaco; ancora viene consigliata l'adozione di un duplice sistema di contraccezione (18,4). Abbiamo espresso, a suo tempo, dubbi sulla validità di sostituire, affidandolo ai test di gravidanza mensili, quello che dovrebbe essere un momento educativo volto ad aumentare le responsabilizzazione delle pazienti. Lo SMART ha avuto difficoltà ad essere recepito, non è adottato ufficialmente in Inghilterra, ed in Canada (4) dove è continuato il PPP ed è stato proposto, in alternativa, una certificazione (dopo corso ECM) ed una registrazione dei prescrittori. Ma anche dopo l'adozione dello SMART il fenomeno delle gravidanze esposte è continuato (29): secondo i dati della FDA il numero delle gravidanze esposte negli USA è sceso solo da 127 a 120 dopo l'attivazione dello SMART, secondo i dati della Roche sarebbe addirittura aumentato, anche se ciò potrebbe essere riferito ad una più precisa raccolta dati. Nel febbraio del 2004 in una riunione congiunta del FDA's Drug Safety and Risk Management Advisory Committee e dei Dermatologic and Ophthalmic Drugs Advisory Committee è stato deciso all'unanimità di non proseguire questo programma e dal 30/12/2005 è subentrato in vigore l'**iPLEDGE** (Tab.4) il programma (30) è simile a quello già adottato con successo per la talidomide ed è stato votato col dissenso di alcuni dermatologi, che dichiaravano la necessità di un periodo di prova e di un'analisi dei costi, oltre ad esprimere dubbi sull'applicabilità ad una popolazione giovane, quale è quella degli acneici. Alcuni studi hanno cercato di individuare le ragioni del fatto che un certo numero di acneiche divengano e continuino a divenire gravide in relazione all'uso della isotretinoina, nonostante quanto messo in atto (18,22, 24,28,31): è stato esaminato il tempo del concepimento vale a dire se fossero già gravide all'inizio della somministrazione, se lo siano divenute durante l'uso o entro il mese dalla sospensione, si è cercato di individuare e scindere le responsabilità delle ditte produttrici (in quanto affiancate ai medici come possibili responsabili di un'insufficiente informazione), da quella dei medici prescrittori e dei farmacisti distributori. Ancora si è indagato sul mancato uso della contraccezione (costo, difficile accesso, timori per la salute, motivi religiosi) o sul suo possibile fallimento, a proposito di quest'ultima possibilità, sono stati formulati dei dubbi sulla totale mancanza di influenza dell'IT su qualche OC (es. estrogeno+noretindrone, non in commercio in Italia) ed anche se le conclusioni sono tutto sommato abbastanza rassicuranti (32), ci sembra abbisognino altre ricerche.

Il ruolo positivo e gli errori del dermatologo

Abbiamo già detto come il farmaco sia indispensabile, ed insostituibile, uno dei pochi con uso specificamente dermatologico e di indiscutibile efficacia, come il suo uso anche assolutamente corretto presenti il rischio di effetti collaterali da controllarsi e pertanto è un ottimo indice della competenza del singolo dermatologo. Nel contempo più volte i dermatologi sono stati affiancati alle ditte produttrici (per anni alla sola Hoffman La-Roche) come corresponsabili nel mantenere in commercio "un farmaco dannoso per una malattia benigna" non sono mancati gli articoli di stampa, su internet vi sono alcuni siti che raccolgono le testimonianze di pazienti e le notizie relative ai danni da IT, come pure un sito gestito da avvocati. Ancora è stata oggetto di critiche l'eccessiva presenza di dermatologi nelle riunioni congiunte indette dalla FDA sullo specifico problema,

ignorando verosimilmente il loro contributo all'analisi ed allo studio del problema: sull'impiego dell'IT i dermatologi hanno pubblicato oltre 300 clinical trials, sui suoi effetti collaterali una cinquantina di lavori, infine, sul problema delle gravidanze esposte, li vede autori della grande maggioranza delle 250 voci esistenti in Medline.

Ciò premesso dobbiamo ammettere che esistono delle precise responsabilità dei medici e dello specialista dermatologo in particolare, nel fatto che il numero di gravidanze esposte non diminuisca, sono documentate, accanto a quelle delle acneiche che non rispettano quanto prescritto, vediamo:

- 1) Il mancato rispetto delle indicazioni col relativo aumento delle prescrizioni ad acneiche che potevano giovare di altre terapie, questo è il fenomeno più rilevante ovunque; in Inghilterra secondo Goulden e coll. (23) solo l'8% delle prescrizioni dei dermatologi inglesi rispetta quella "canonica" di acne grave (1995) (le altre indicazioni, ammesse in UK erano: la resistenza ai precedenti trattamenti, lo scarring o, le motivazioni psicologiche) e, in modo analogo, si comporta il 45 % dei prescrittori in vari paesi europei, secondo la già citata inchiesta internazionale di Cunliffe e coll. (1997) coinvolgente anche il nostro paese: le loro conclusioni erano, allora, di proporre un'estensione del trattamento alle forme "non solo di acne grave ma a pazienti *con acne meno grave* specialmente se escoriata e con associato stress psicologico". Molte di queste prescrizioni riguardano la somministrazioni delle già citate basse dosi, e abbiamo letto ed ascoltato a Congressi e a Tavole rotonde il loro elogio, bontà degli oratori se aggiungevano il loro non essere consigliabili a donne in età fertile; Dai e coll. citano come una sola compressa nel primo trimestre di gravidanza abbia indotto malformazioni.(24)
- 2) Infine altro errore, tutt'altro che raro, è il mancato rispetto della necessità di aver effettuato una precedente terapia tradizionale. Secondo la ricerca di Wert (33) nel 2003 la prescrizione dell'IT negli USA non risulta esser stata preceduta da quella della terapia convenzionale richiesta (con dimostrata inefficacia di topici e di un antibiotico) in una percentuale tra il 47% e il 72% dei casi ed ancora, secondo i suoi calcoli teorici, se fosse stata preceduta dall'osservanza di un'indicazione più restrittiva quale quella di dover valutare la resistenza ad almeno tre topici e due antibiotici sistemici, si sarebbe potuto ridurre l'utilizzazione dell'IT del 47%.
- 3) Erronee prescrizioni: non esistono dati italiani che ci riguardino e sino ad ora vigevano regole non diverse da quelle riguardanti gli altri etici. Abbiamo dati pubblicati (34) riguardante l'etichetta gialla che negli USA abbiamo visto obbligatoria ad attestare l'idoneità della paziente ad assumere IT (test di gravidanza compreso): nell'8% dei casi i dati scritti erano falsi (non era stato eseguito il test). Abbiamo i dati recenti pubblicati dai Centri di Farmacovigilanza francesi: solo il 9% delle ricette sarebbero state conformi alle indicazioni dell'AMM (*Autorisation mise sur Marché des Médicaments(*)*), va però considerato come la loro redazione sia complessa e basti l'omissione ad esempio del peso della paziente perché siano dichiarate errate (22).
- 4) La responsabilità del medico prescrittore, come evidenziata dalle inchieste recenti sulle gravidanze esposte. I dati ci pervengono da casistiche ovviamente limitate, di acneiche incorse in gravidanze esposte che hanno acconsentito a rispondere a interviste o questionari. Limitandosi alle due più recenti, dai dati dei Centri di Farmacovigilanza francesi 2005 (22) riguardanti 103 gravidanze esposte in 4 anni, emerge come i concepimenti si distribuiscano nei tre periodi, ed in particolare come nel 18% dei casi una gravidanza fosse in atto prima della somministrazione della IT, nel 69% dei casi è stato possibile documentare l'assenza (31%) o l'esistenza (69%) di contraccezione e, in quest'ambito, l'insuccesso della contraccezione risultava nel 13% dei casi, la sua cattiva osservanza nel 20 %e il suo arresto anzitempo nel 17%. Gli AA deducono che almeno i casi di esposizione a IT a gravidanza già in atto come pure le interruzioni precoci della contraccezione avrebbero potuto essere evitate e riteniamo

possano essere ascritte per la maggior parte alla responsabilità dei medici prescrittori; ancora sono state analizzate presso le farmacie le prescrizioni per quanto riguarda la contraccezione: queste risultano conformi alle direttive AMM nel 78% dei casi. L'inchiesta nordamericana 2005 (31) riguarda un minor numero di acneiche (34) che hanno ricorso ad un "servizio di informazione teratologica", e i dati vengono confrontati con quanto richiesto dallo SMART: un quarto riferiscono di non essere state sottoposte al duplice test di gravidanza richiesto prima di iniziare il trattamento con IT, solo 6 delle 21 (62%) che effettuavano la contraccezione adottavano il duplice metodo richiesto. Da entrambe le inchieste viene evidenziata una carenza dell'informazione fornita..

- 5) La mancata informazione: sin dall'inizio di ogni suggerimento o formulazione di programmi di prevenzione è sottolineata e ribadita l'assoluta necessità di fornire informazione sui rischi da IT e sulla contraccezione, e non ci manca il materiale cartaceo fornito dalle ditte fornitrici, ma vi è l'obbligo per il medico di *accertarsi* che la paziente abbia ben compreso ogni cosa. Non attenua la responsabilità il fatto che, come è noto, lo specialista ambulatoriale ASL debba vedere un paziente ogni quarto d'ora....(*)
- 6) **Il Programma italiano di Prevenzione del Rischio Teratogeno.** (Tab.3) L'IT non è stata registrata a livello europeo, ma nei singoli stati (in Svezia e Norvegia occorre un permesso speciale) quindi la regolamentazione è diversa da stato e stato: in Francia vi è l'AMM (**) che detta le regole e, per l'appunto, in base a una richiesta francese, l'EMEA (European Agency for Evaluation of Medicinal Products) ha strutturato nel 2003 un ampio dossier (35) contenente dettagliate indicazioni, che a sua volta tiene conto dello SMART (tab. due), e a questo documento e alla decisione che lo rende vincolante per gli stati membri, si è esplicitamente riferita l'AIFA, redigendo l'allegato alla "determinazione" che differisce solo in parte, ma in modo anche importante, dal documento dell'EMEA.

Una delle intenzioni deducibili dalla "determinazione" ed esplicitamente dichiarata nell'ultima parte della pubblicazione sul bollettino AIFA (36) che la ha preceduta ed annunciata, è quella di ridurre il numero di prescrizioni, e relativo consumo di IT *"per le difficoltà di adesione ai vincoli imposti dal programma stesso con rinuncia ad una terapia particolarmente complicata da rispettare"* ma se oggetto di questa terapia sono le acni gravi, una volta rispettate le regole, come medici curarle fa parte dei nostri doveri ed è un diritto della paziente usufruire dell'IT per la propria salute, perciò scoraggiare od incoraggiare la prescrizione è cosa che esula dalla professione medica. L'introduzione dello Smart negli USA, come abbiamo visto, ha prodotto una ridottissima contrazione del numero delle gravidanze esposte a fronte della diminuzione di un terzo delle prescrizioni di IT, benissimo se questo sia avvenuto per acni altrimenti controllabili, malissimo se ha ridotto le possibilità di risoluzioni di un certo numero di acni gravi, ed abbiamo già una conferma dall'inchiesta di Mendelsohn e coll. (37): dopo l'introduzione dello SMART non risulterebbe una differenza della gravità delle acni trattate. Cosa succederà da noi?

Dermatologo o medico generico come prescrittore dell'IT ?

Non crediamo di essere nell'errore, visto la complessità del Programma di Prevenzione del Rischio Teratogeno ed i suoi vincoli legali, peraltro asserita dalla stessa AIFA, nel ritenere che il medico di base (che pure è autorizzato alla prescrizione, purchè rispetti le 10 regole esposte nella "determinazione") consiglierà alla sua paziente di ricorrere allo specialista dermatologo, cosa che già ora avviene nella stragrande maggioranza dei casi.

(*) Anche se ci risulta che Aziende Ospedaliere ed ASL possono, a richiesta, derogare a questi limiti.

(**) AMM: agenzia governativa francese che si occupa di tutto ciò che riguarda il farmaco, dalla registrazione, alla messa in commercio, alle indicazioni ed alle modalità prescrittive etc..

Non abbiamo dati Italiani, ma sappiamo che il 90% delle prescrizioni in Francia (22) e l'85% negli USA (14) è effettuato dal dermatologo, e abbiamo l'indagine di Fleischer e coll. (38) che hanno verificato la superiorità dello specialista dermatologo nei confronti del medico generico ovviamente non solo nella terapia dell'acne, ma anche nella prescrizione e nel counseling: ebbene l'AIFA appare di parere contrario e (alla pagina 169 del suo bollettino (36) recita

*“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 dermatologo che, per l'appunto, non viene nominato in alcuna parte della legge (!), appare bypassato ricorrendo semplicemente alla giustificazione della “tempistica”, eppure ben diversamente si esprime l'EMA (35): *“l'isotretinoina deve essere prescritta soltanto da o sotto la supervisione di medici esperti nell'impiego di retinoidi sistemici per il trattamento dell'acne grave del tutto consapevoli dei rischi collegati al trattamento con isotretinoina e al corrente dei requisiti di monitoraggio”* questa valutazione scientifica è riportata nel già citato articolo AIFA ma, evidentemente non è stata condivisa e recepita. Anche l'EMA è pur vero, non cita il dermatologo (35) e sappiamo che la proposta opposta, vale a dire, di consentire la prescrizione al solo specialista (come accade in Australia, UK, Irlanda, Danimarca), vietandola al medico di base, non è condivisa da molti, compreso la Farmacovigilanza francese, tuttavia ci può bastare, in quanto non lascia dubbi, quanto ha scritto l'EMA su chi debba essere deputato a prescrivere l'IT. Riteniamo che, come è sempre successo, il dermatologo riterrà suo dovere professionale intervenire rispondendo alle sollecitazioni del medico di base o della paziente, tuttavia, iniziato l'iter e dovendo compilare e conservare il dossier non potrà delegare nulla al curante di base: nel caso di ricorso alla specialistica ambulatoriale del SSN o agli ambulatori ospedalieri della dermatologia si porrà per l'acneica il problema già sopraccitato dei tempi legati alle liste di attesa, e della perdita di ore lavorative; nel caso di ricorso al privato si porrà il problema del costo.

Per una paziente di 60 chili, che assuma 0.5 mg /kg/die, occorrono, per il raggiungimento della dose totale di 120mg/kg pari a 240 gg di terapia, 11 test di gravidanza, (che non scenderanno a meno di 5-6 in caso di peso minore o di ottima tolleranza a maggiori dosi di IT) vanno aggiunti almeno 4-5 rilievi di indici ematochimici e le concomitanti visite mediche.

Determinazione ed allegato

Ma vediamo di prendere in esame altri particolari dell'allegato e delle sue 10 regole da seguire (Tab.3), dando per scontato che il PPP (Tab.1) ovunque adottato ed accettato e messo in pratica da tutti noi, sia la base minima sulla quale impostare il discorso della necessità di ulteriori provvedimenti.

Vengono imposti due test di gravidanza prima di iniziare, al posto dell'unico del PPP, un test di gravidanza mensile, uno cinque settimane dopo la sospensione, imposto un metodo contraccettivo di primo livello e suggerito contemporaneamente un altro (di barriera), per raggiungere un livello di sicurezza ottimale. Sono provvedimenti fondati e comuni allo SMART (Tab.2) ma, cosa rispondere all'acneica durante una visita di controllo che ci chieda di avere fiducia in lei e assicurandoci di aver seguito le indicazioni sulla contraccezione? Che il test che le imponiamo è dettato da un'ordinanza legale, che non possiamo derogare, al massimo possiamo rispiegare la necessità di ridurre il numero globale delle gravidanze esposte, tutto logico, ma non possiamo evitare il danno causato a quel rapporto di fiducia medico paziente, parte integrante della nostra attività. Ricordiamo quante volte abbiamo faticato a convincere una minorenni ed ancor più la madre, della necessità di un test di gravidanza iniziale e della contraccezione. L'EMA a proposito di questo argomento,

dice che la raccomandazione “*riguarda anche le donne non sessualmente attive, a meno che il medico prescrivente non ritenga, per ragioni convincenti, che non sussista rischio di gravidanza*”. Non è assolutamente cosa di poca importanza: la donna potrebbe addurre le proprie ragioni o il medico rilevarle e, ritenendole convincenti e fondate, assumersi la delicatissima responsabilità professionale di non prescrivere una contraccezione; problema anche etico di fondamentale importanza. La “determinazione” italiana invece non prevede questa possibilità. Ancora chi ha mai visto o mai vedrà un’acneica con un’acne risolta e che, secondo le nostre indicazioni prosegue la contraccezione, ripresentarsi, a IT sospesa, per esibirci un test di gravidanza? Dovremo richiamarla per raccomandata RR per cautelarci legalmente. Vediamo di tratteggiare alcuni passi dell’allegato alla “determinazione” che ci interessano in quanto riguardanti (vincolanti?) la nostra attività medico specialistica.

- 1) Vengono dichiarati gli effetti collaterali, come nelle “avvertenze” delle ditte, sottolineando quelli più recenti (e, giustamente, non manca il riferimento al suicidio, in modo analogo a quanto deciso dalla FDA che ha recentemente richiesto una modifica delle “avvertenze” in tal senso) ma, vengono indicate in modo più esteso alcune soluzioni terapeutiche, sotto la dizione “consigli per limitare gli effetti collaterali”; perlomeno curiosa quella di “una doccia tiepida” come soluzione all’eccessiva secchezza indotta da IT, sarebbe forse stato preferibile una generale avvertenza di come anche sintomi minori possano essere indice del primo insorgere di patologia più grave (sappiamo per rimanere in questo esempio di xerosi che la secchezza minima delle labbra indica il raggiunto dosaggio terapeuticamente efficace, l’eccessiva, un dosaggio troppo elevato e da ridurre, di IT).
- 2) I metodi contraccettivi sono complessivamente ben citati, ma il WHO (Organizzazione Mondiale della Sanità) nell’ultima edizione (2004) della sua sempre aggiornata e completa pubblicazione “Medical eligibility for contraceptive use criteria” (39) indica tra gli OC quelli che consentono di “dimenticarsi di prendere una pillola” e quelli che non ammettono alcun errore, inoltre esplicita il maggior rischio delle obese, importante per noi, visto la lipofilia dell’IT; abbiamo recentemente approfondito questo tema, in una specifica pubblicazione (40) entrando in merito ai singoli contraccettivi adatti o meno adatti alle acneiche (escludendo ad esempio le “minipillole” col solo progestinico). All’acneica esposta risultante gravida viene suggerito dal programma di richiedere, attraverso il medico, l’intervento di un “esperto nella teratogenesi”, nelle indicazioni dell’ENEA figura “il ginecologo esperto del problema”. E’ bene non aggiungere altro, ogni dermatologo confronti le regole imposte nell’allegato oltre che con la letteratura in merito (gli articoli 4 e 21 sono tra i critici dello SMART) con la propria esperienza. Ci si lasci affermare che, per quanto riguarda la sesta delle “dieci regole” che impone la duplice contraccezione alle amenorroiche, si consiglia una soluzione troppo semplicistica ad un ben complesso problema: non vi sono solo le amenorree transitorie ma sono amenorroiche le ovariectomizzate, le donne in menopausa e in età prepubere, le disendocrine e con amenorree ipotalamo-ipofisarie; fortunatamente le acni gravi in questi casi sono assai rare e l’IT talvolta è controindicata.

Come comportarci, come concludere?

Cominciamo col dire che dobbiamo assolutamente rispettare questa determinazione, nonostante le perplessità qui esposte, ed anche se lo SMART è stato dichiarato poco efficace, troppo complesso (4, 21) e superato (dal 31/12/2005 negli USA si confida nell’iPLEDGE -Tab.4, per risolvere il problema) e non solo perché la sua mancata osservanza sarà considerata in giudizio colpa grave, ma perché oggi ci sembra in gioco la possibilità di continuare ad usufruire dell’IT, non solo per l’acne ma per le altre indicazioni e non dimentichiamo che l’IT non è l’unico retinoide prezioso per la nostra specialità. Come dermatologi dobbiamo giungere a poter dimostrare che la nostra responsabilità, nel fatto che le gravidanze esposte continuino, non esiste, perché collaboriamo,

modificando quei comportamenti erronei del passato che qui non abbiamo esitato ad esporre, perché rispettiamo le regole, educiamo le nostre pazienti e le nostre prescrizioni sono ineccepibili (Tab.5) e che le cause rimangano purtroppo ascrivibili al fallimento di una contraccettione come tale o al mancato rispetto della stessa da parte di un'acneica adeguatamente informata. E' necessario che si compia questo sforzo ed a questo proposito vale la pena di leggere l'articolo di Beaulieu e Revuz sugli Annales (41) dal significativo titolo "Isotretinoïna en danger! Les dermatologues aussi!" che è in buona parte condivisibile. Purtroppo non possiamo dimostrare che il fornire gratuitamente il contraccettivo abbinato all'IT sarebbe un metodo di prevenzione di buona efficacia né dichiarare ed attestare la superiorità del nostro rapporto fiduciario col paziente sulle infinite regole, certo è che ora le maggiori responsabilità vengono scaricate sul dermatologo, e in questo senso l'iPLEDGE che ha sostituito lo SMART e che vede affiancati paziente, medico prescrittore, e farmacista distributore nell'immettere e nel controllare i dati in un programma computerizzato e strettamente personalizzato, ci sembra distribuisca più equamente i compiti e le responsabilità, anche se vengono mantenute le stesse regole dello SMART, ma vedremo i risultati e soprattutto la versione italiana dello stesso. Ciò premesso come dermatologi dobbiamo anche porci degli obiettivi decisamente realistici: non possiamo pensare di azzerare il rischio, possiamo contribuire a ridurlo, e di quanto lo hanno indicato Chan e coll. (42) che, partendo dal dato del rischio medio di fallimento della contraccettione nella popolazione non esposta, vale a dire della donna che usi al meglio un buon metodo contraccettivo (0.3 per mille donne anno come riportato dalla stessa AIFA e in -14), lo hanno ricalcolato, riferendolo al periodo di utilizzo dell' IT (contraccettione prevista: sei mesi) l'indice risulta dell'1,5%, siamo lontani dalle percentuali riscontrate allora (3-4%) ma non da quelle di oggi (18), e se rispetteremo le indicazioni, magari meglio valutando la mancata efficacia di più trattamenti, prima di ricorrere all'IT, secondo quanto suggerito da Wert (33)...Le "Società di dermatologia" potrebbero raccogliere dati da contrapporre a quelli di altrui provenienza pronte a ribattere ad articoli ed a opinioni dal contenuto più emotivo che scientifico e, ancora, una "determinazione" è più facilmente modificabile, quando ne sia dimostrata la necessità, di una legge, le società hanno delle possibilità che i singoli specialisti non hanno come pure le associazioni dei pazienti, vedremo.

1) Gazzetta Ufficiale Ufficiale (n. 261 del 9/11/2005 Suppl. ordinario n.179), e "DETERMINAZIONE" 28 ottobre 2005 <http://dbase1.ipzs.it/cgi-free/db2www/artifree/guff.mac/report1?numgu=261&gggu=&mmgu=&aa...>

2) Lammer EJ, Chen DT, Hoar RM, Agnish ND, Bene PJ, et al. Retinoic acid embryopathy. N Engl J Med 1985;313:837-41.

3) Adams J. Similarities in genetic mental retardation and neuroteratogenic syndromes. Pharmacol Biochem Behav. 1996 Dec;55(4):683-90.

4) Koren G, Avner M, Shear N. Generic isotretinoin: a new risk for unborn children. CMAJ.2004 May11;170(10):1567-8.

5) Honein MA, Moore CA, Erickson JD. Can we ensure the safe use of known human teratogens? Introduction of generic isotretinoin in the US as an example. Drug Saf. 2004;27(14):1069-80.

6) Cribier B. Acné et qualité de la vie. Ann Dermatol Venereol 2000; 127:2S13-2s14

7) Cunliffe WJ. Unemployment and acne. Br J Dermatol 1986; 115:3 86

- 8) Larsen TH, Jemec GB. Acne: comparing hormonal approaches to antibiotics and isotretinoin. *Expert Opin Pharmacother* 2003 Jul;4(7):1097-103.
- 9) James WD. Clinical practice. Acne. *N Engl J Med*. 2005 Apr 7;352(14):1463-72
- 10) Dreno B. The treatment of acne. *Presse Med*. 2005 Apr 9;34(7):540-3
- 11) Haider A, Shaw JC. Treatment of acne vulgaris. *JAMA*. 2004 Aug 11;292(6):726-35.
- 12) Pelfini C. L'acne nei teens. *Dermatologia Ambulatoriale*.2005; Anno XIII N.3: 24-42
- 13) Charakida A, Mouser PE, Chu AC. Safety and side effects of the acne drug, oral isotretinoin. *Expert Opin Drug Saf*. 2004 Mar;3(2):119-29.
- 14) Lowell A., Goldsmith LA, Bologna JL, Callen JP, Chen SC, e coll.G; American Academy of Dermatology. Consensus Conference on the safe and optimal use of isotretinoin: summary and recommendations. *J Am Acad Dermatol*. 2004 Jun;50(6):900-6.
- 15) Auffret N. Isotretinoine. *Atti JDP dic*. 2004
- 16) Cunliffe WJ Gollnick H PM. Acne diagnosi e terapia. Martin Dunitz Ed. Italiana. 2001.
- 17) Cunliffe WJ, van de Kerkhof PC, Caputo R, Cavicchini S, Cooper A, Fyrand OL e coll. Isotretinoin: international survey. *Dermatology* 1997;194(4):351-7
- 18) Brinker A, Trontell A, Beitz J. Pregnancy and pregnancy rates in association with isotretinoin (Accutane®). *J Am Acad Dermatol* 2002; 47: 798-9.
- 19) Strauss JS, Leyden JJ, Lucky AW, Lookingbill DP, Drake LA, Hanifin JM, et al. Safety of a new micronized formulation of isotretinoin in patients with severe recalcitrant nodular acne: a randomized trial comparing micronized isotretinoin with standard isotretinoin. *J Am Acad Dermatol* 2001; 45: 196-207.
- 20) : Mitchell AA, Van Bennekom CM. Accutane and pregnancy. *J Am Acad Dermatol*. 2003 Dec;49(6):1201-2.
- 21) Stashower ME. Pregnancy rates associated with isotretinoin (Accutane) and the FDA. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49: 1202-3.
- 22) Bensouda-Grimaldi L, Jonville-Bera AP, Mouret E, Elefant E, Dhellot H, e coll.; les Centres Regionaux de Pharmacovigilance. [Isotretinoin: compliance with recommendations in childbearing women] *Ann Dermatol Venereol*. 2005 May;132(5):415-23.
- 23) Goulden V, Layton AM, Cunliffe WJ. Current indications for isotretinoin as a treatment for acne vulgaris. *Dermatology*. 1995;190(4):284-7.
- 24) Dai WS, LaBraico JM, Stern RS. Epidemiology of isotretinoin exposure during pregnancy. *J Am Acad Dermatol* 1992.;26:599-606.

- 25) Lehucher Ceyrac D, Sefaty D, Lefrancq H. Retinoids and contraception. *Dermatology* 1992; 184:161-70.
- 26) Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Accutane-exposed pregnancies--California, 1999. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2000 Jan 21;49(2):28-31.
- 27) Jones KL, Adams J, Chambers CD, Erickson JD, Lammer E, Polifka J. Isotretinoin and pregnancy. *JAMA* 2001; 285: 2079-80.
- 28) Mitchell AA, Van Bennekom CM, Louik C. A pregnancy-prevention program in women of childbearing age receiving isotretinoin. *N Engl J Med* 1995; 333: 101-6.
- 29) Mechatie E *OB/GYN News* 2004 apr.1
- 30) ipledge 2005 <http://www.ipledeprogram.com/AabautiPLDGE.aspx> e <http://www.fda.gov/cder/drug/infopage/accutane/default.htm>
- 31) Robertson J, Polifka JE, Avner M, Chambers C, e coll. A survey of pregnant women using isotretinoin. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2005 Nov;73(11):881-7.
- 32) Hendrix CW, Jackson KA, Whitmore E, Guidos A, Kretzer R, e coll., The effect of isotretinoin on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of ethinyl estradiol and norethindrone. *Clin Pharmacol Ther.* 2004 May;75(5):464-75.
- 33) Wert S. Identification and management of oral isotretinoin use inconsistent with product labeling. *Manag Care Interface.* 2003 Mar; 16(3):41-3, 55.
- 34) Brinker A, Kornegay C, Nourjah P. Trends in adherence to a revised risk management program designed to decrease or eliminate isotretinoin-exposed pregnancies: evaluation of the accutane SMART program. *Arch Dermatol.* 2005 May;141(5):563-9.
- 35) EMEA. Sintesi generale della valutazione scientifica di Roaccutane e denominazioni associate. <http://www.emea.eu.int/pdfs/human/referral/roaccutane/284603it.pdf>.
- 36) AIFA. Uso sicuro dell'isotretinoina. *BIF* 2005 Anno XII N.4: 169-72
- 37) Mendelsohn AB, Governale L, Trontell A, Seligman P. Changes in isotretinoin prescribing before and after implementation of the System to Manage Accutane Related Teratogenicity (SMART) risk management program. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2005 Sep;14(9):615-8.
- 38) Fleischer AB Jr, Simpson JK, McMichael A, Feldman SR. Are there racial and sex differences in the use of oral isotretinoin for acne management in the United States? *J Am Acad Dermatol.* 2003 Oct;49(4):662-6.
- 39) Medical eligibility for contraceptive use criteria. *WHO Family Planning Third edition* 2004
- 40) Pelfini C. Ogni donna con acne la sua pillola. 2004 *EBD.* II n.3 dic., 5-17
- 41) Beaulieu P., Revuz J Isotretinoine en danger! Les dermatologues aussi! *Ann Dermatol Venereol.* 2005 May;132(5):412-3.

42) Chan A, Hanna M, Abbott M, Keane RJ. Oral retinoids and pregnancy. Med J Aust. 1996 Aug 5;165(3):164-7.

Tab. 1

COMPONENTI ESSENZIALI DEL P.P.P. (1988)
Pregnancy Prevention Program per l'isotretinoina.

Indicazioni ristrette ad acne grave, sfigurante, resistente a trattamenti standard.
Test di gravidanza negativo 15 gg prima dell'inizio della terapia.
Consenso informato al trattamento.
Impegno scritto di evitare una gravidanza durante e due mesi dopo la cessazione della terapia.
Materiale informativo (opuscoli) per medici e per pazienti+ counseling ed istruzioni verbali.
Assicurazione che la paziente sia in grado di comprendere ed applicare le istruzioni ricevute.

Tab. 2

COMPONENTI ESSENZIALI DELLO S.M.A.R.T. (2002)
System to Manage Accutane Pregnancy Prevention

Lo SMART *integra* il PPP con le seguenti richieste:
Due test di gravidanza negativi prima della prescrizione iniziale.
Un test di gravidanza mensile durante la terapia.
L'uso di due metodi contraccettivi durante, un mese prima e nel mese successivo all'uso dell'IT.
Apposizione alla ricetta di un'"etichetta gialla" attestante che il prescrittore autorizza e certifica l'idoneità della paziente ad assumere l'isotretinoina (compreso test di gravidanza negativo)
Validità di una ricetta, non ripetibile: massimo 30 gg.

Tab.3

DIFFERENZE IMPORTANTI TRA SMART e "PROGRAMMA DI PREVENZIONE DEL RISCHIO TERATOGENO" ITALIANO.

L'etichetta gialla è sostituita da una data che *certifica* sulla prescrizione l' idoneità dell'acneica ad utilizzare l' isotretinoina (test di gravidanza negativo, asserzione dell' avvenuta istruzione, comprensione ed utilizzo di un idonea contraccezione etc.).

I limiti temporali tra test, prescrizione e dispensa dell'IT sono più ridotti.

La ricetta deve contenere il dosaggio di IT espresso in mg/die.

Il farmacista è *invitato* a chiedere spiegazioni al prescrittore in caso di difformità con la "disposizione".

Le compresse non utilizzate vanno restituite al farmacista.

Va compilato un *Diario* dal paziente e dal prescrittore.

Viene fornita una *Guida alla terapia* più dettagliata, compreso suggerimenti per minimizzare e gestire gli effetti collaterali.

Tab. 4

iPLEDGE: PROGRAMMA COMPUTERIZZATO PER L'ELIMINAZIONE DELL'ESPOSIZIONE FETALE ALL'ISOTRETINOINA.

Pre-registrazione computerizzata obbligatoria di venditori, distributori, medici prescrittori e farmacisti dispensatori di isotretinoina.

Unificazione dei quattro programmi di prevenzione già esistenti.

Registrazione in singolo e personale registro computerizzato di ogni paziente che assuma isotretinoina.

Un unico codice di accesso lega medico e paziente che immettono quanto richiesto dallo SMART.

E' prevista una fase, sempre computerizzata, di informazione e di verifica mensile dell' idoneità del paziente ad assumere l' isotretinoina.

Il farmacista verifica sul computer che sussistano le condizioni previste (test di gravidanza negativo in primis) prima di consegnare il farmaco.

E' esclusa ogni possibilità di impiego dell' isotretinoina al di fuori dell' iPLEDGE.

Tab. 5

MEDICO E FARMACISTA DI FRONTE AD UNA RICETTA COMPLESSA.

Isotretinoina: due date, due tipi di posologia, due flaconi.

- 1) La ricetta deve essere ovviamente compilata con tutti i *dati anagrafici*. Le stesse regole valgono sia per il ricettario del S.S.N che per quello privato.
- 2) Se la data di compilazione è la stessa del test di gravidanza dovrebbe bastare *apporla*: l'AIFA auspica che test, prescrizione e distribuzione avvengano lo stesso giorno. La Federfarma afferma che deve essere comunque riportata anche la "data di certificazione". (si veda 3).
- 3) Se la data è diversa (invece sempre, secondo la Federfarma) apporre: "*certificata il gg/mm/anno*"; questa seconda data certifica ed attesta, senza alcuna dizione specifica, l'idoneità della paziente ad assumere l'isotretinoina (test negativo, assenza di controindicazioni, contraccettazione valida etc.) ed è decisiva per determinare la validità della ricetta: *7 giorni* e, di là da questa data è da ritenersi scaduta. (ovviamente anche se l'IT venga pagata)
- 4) E' obbligatorio precisare il *dosaggio giornaliero*. Nella "determinazione" lo si cita in *mg/kg*, la Direz. Gen. Sanità della Reg. Lombardia, (in data 29/11/2005, recependo la "determinazione" 28/10/2005) chiede nella prescrizione, un dosaggio espresso in *mg/die*. La Federfarma li *richiede entrambi!*
- 5) Su ogni ricetta vanno prescritte *non più di due* confezioni, come per altri etici in classe A.
- 6) Il medico deve prescrivere e il farmacista deve consegnare il prodotto per un *fabbisogno non superiore a 30 gg*: il calcolo, se la paziente pesa esattamente 60 kg e deve assumere 0.5 mg/kg/die per i 30 gg, è facile: è sufficiente una sola ricetta, con la prescrizione di un flacone di cps da 20 mg e uno da 10 mg (sono in commercio i due dosaggi con flaconi da 30 cps ciascuno) e che specifichi la posologia di 30 mg/die; se si prescrive il dosaggio di 1 mg/kg/die, indicando i 60mg/die necessari, le ricette sono 2 per i 3 flaconi di cps da 20mg necessari per i 30 gg di terapia. Il problema sono i dosaggi intermedi: il farmacista apre il flacone e trattiene le cps in eccesso? La paziente le restituisce? Ci sembra non risulti chiaro!
- 7) Il farmacista è *invitato* a sentire il medico se le ricette non siano conformi alla "disposizione".
- 8) Al momento della dispensazione del medicinale il farmacista deve chiedere alla paziente che, al termine della cura, *ricongegni le dosi di farmaco non utilizzate*.
Che cosa farne? La ASL di Pavia precisa di smaltirle tramite il servizio comunale di raccolta differenziata dei rifiuti