



EDUKAČNÍ MATERIÁL

Příručka pro lékaře předepisující perorální izotretinoin

Doporučení pro minimalizaci rizika

Dokumenty určené pro:

- | | |
|--------------------|--|
| - lékaře | 1. Příručka pro lékaře předepisující perorální izotretinoin
2. Kontrolní seznam provedených vyšetření pro pacientky
3. Informovaný souhlas s léčbou a antikoncepcí - podepsaný pacientkou |
| - pacientky – ženy | 4. Informační brožura pro pacientky a pacienty užívající perorální izotretinoin
5. Kartačka pro pacientky a pacienty
3. Informovaný souhlas s léčbou a antikoncepcí
6. Brožura o antikoncepci – informace pro pacientky |
| - pacienty - muže | 4. Informační brožura pro pacientky a pacienty užívající perorální izotretinoin
5. Kartačka pro pacientky a pacienty |

Příručka pro lékaře předepisující perorální izotretinoin

Dokument slouží k minimalizaci rizika při užívání perorálního izotretinoinu.

Účelem brožury je informovat lékaře o minimalizaci rizika teratogenity, o výskytu psychiatrických nežádoucích účinků, o poruchách metabolismu lipidů, zvýšení hladiny transamináz a hepatidě.

Izotretinoin může být předepsán pouze lékařem se zkušeností s použitím systémových retinoidů při léčbě těžkých forem akné, který je plně srozuměn s riziky terapie izotretinoinem a s požadavky na zajištění sledování pacienta během léčby.

Perorální izotretinoin je možné předepsat pouze u závažných forem akné (tj. nodulární a konglobátní formy nebo u akné s rizikem vzniku trvalých jizev), které nereagují na standardní léčbu systémovými antibakteriálními a topickými přípravky.

Léčivý přípravek vyžaduje během léčby specifický monitoring

Účelem plánu pro minimalizaci rizika je snížit rizika izotretinoinu, která jsou uvedena níže:

- I. **Teratogenita a užívání během těhotenství.** Na perorální izotretinoin se vztahuje Program prevence početí, jehož účelem je zajistit, aby všichni zúčastnění vzali na vědomí teratogenní povahu izotretinoinu. Cílem je zlepšit spolupráci při výběru antikoncepce u žen v plodném věku a minimalizovat riziko otěhotnění žen v plodném věku.
- II. **Psychiatrické poruchy.** Zlepšení informovanosti předepisujících lékařů a pacientů z hlediska rizika výskytu psychiatrických poruch během léčby.
- III. **Poruchy metabolismu lipidů, zvýšení transamináz a hepatitida.** Upozornění předepisujících lékařů na povinnost biologického monitorování účinků přípravku.

I. Teratogenita a užívání během těhotenství

Perorální izotretinoin je **teratogenní látka**. Užívání perorálního izotretinoinu během těhotenství je spojeno s vysokým rizikem **vzniku závažných vrozených vad u plodu**. Ženám v plodném věku lze perorální izotretinoin předepsat pouze při přísném dodržování požadavků prevence početí, které shrnuje Program prevence početí realizovaný držitelem rozhodnutí o registraci.

Ženy v plodném věku 

1. Před předepsáním perorálního izotretinoinu předejte pacientce:

- Informovaný souhlas s léčbou a antikoncepcí.
- Informační brožura pro pacientky a pacienty užívající perorální izotretinoin.
- Kartičku pro pacientky.
- Brožuru o antikoncepci – informace pro pacientky.

2. První předepsání perorálního izotretinoinu

- Předepisující lékař zhodnotí, do jaké míry pacientka porozuměla předaným informacím. Zkontroluje, že pacientka porozuměla rizikům plynoucím z případného otěhotnění a že chápe absolutní nutnost používání účinné antikoncepce.
- Ověří, že pacientka užívá **alespoň jednu, optimálně dvě metody účinné antikoncepce včetně bariérové metody** (bariérová antikoncepce je odpovídající druhou metodou antikoncepce), a to **alespoň 4 týdny před zahájením léčby** izotretinoinem, **a že je schopna dodržovat účinná antikoncepční opatření po celou dobu léčby a nejméně další 4 týdny po vysazení léčby.**
- **Zkontroluje negativní výsledek těhotenského testu a zaznamená** datum a výsledek do kontrolního seznamu provedených vyšetření.
- **Nechá pacientku podepsat Informovaný souhlas** s léčbou a antikoncepcí.
- **Předá pacientce zprávu** o vyšetření pro jejího obvodního lékaře, gynekologa, případně dalšího specializovaného lékaře.

Předepsání přípravku je omezeno na 4 týdny léčby, poté je pro pokračování léčby nutný nový předpis podmíněný provedením těhotenského testu s negativním výsledkem. Těhotenský test musí být proveden nejpozději v den nasazení izotretinoinu, nebo 3 dny před každým dalším předepsáním perorálního izotretinoinu a 5 týdnů po ukončení léčby perorálním izotretinoinem.

Pacientka nesmí v průběhu léčby perorálním izotretinoinem a 4 týdny po jejím ukončení darovat krev.

3. Nový předpis po měsíci léčby:

- **Ověřte, že pacientka pokračuje v dodržování účinné antikoncepce.**
- **Proveďte těhotenský test, zkontrolujte negativní výsledek a zaznamenejte výsledek a datum provedení do Kontrolního seznamu vyšetření.**

Vždy 4 týdny po každém předepsání perorálního izotretinoinu musíte zvážit nutnost provedení těhotenského testu z moče a v případě, že to situace vyžaduje, tento test provést. Těhotenský test z moče musí být proveden pomocí testu s minimální citlivostí 25 mIU/ml.

Jestliže pacientka léčená perorálním izotretinoinem otěhotní, musí být léčba okamžitě ukončena a pacientka odeslána ke specializovanému lékaři nebo k lékaři se zkušenostmi s teratogenními účinky pro další vyšetření a doporučení!

4. Na konci léčby

- **Upozorněte pacientku, že musí pokračovat v používání alespoň jedné, optimálně dvou účinných antikoncepčních metod (bariérová antikoncepce je odpovídající druhou metodou antikoncepce) ještě nejméně 4 týdny po ukončení léčby perorálním izotretinoinem.**
- **Proveďte těhotenský test, který bude proveden 5 týdnů po ukončení léčby, zkontrolujte, zda je výsledek testu negativní a zapište výsledek do Kontrolního seznamu vyšetření.**

Zvláštní informace určené pro pacienty (muže):

- Informujte pacienta o tom, že podle dostupných údajů není expozice matky spermatu muže léčeného perorálním izotretinoinem dostatečně vysoká, aby byla spojena s teratogenními účinky přípravku. Přesto je však třeba pacienta upozornit, že nesmí svůj lék s nikým sdílet, především ne se ženami. Pacienti nesmí v průběhu léčby perorálním isotretinoinem a 4 týdny po jejím ukončení darovat krev.
- Předejte pacientovi Informační brožuru pro pacientky a pacienty užívající perorální izotretinoin a Kartičku pro pacientky a pacienty.

II. Psychiatrické poruchy zahrnující deprese, úzkost a sebevražedné úmysly

Váš pacient trpí závažnou formou akné, která může negativně ovlivnit jeho vzhled a může mít vliv na sebevědomí a sebeúctu, proto musíte u pacienta pozorně sledovat změny a poruchy nálady.

U pacientů léčených perorálním izotretinoinem byly hlášeny nežádoucí účinky jako je deprese, zhoršená deprese, úzkost, agresivní tendence, poruchy nálady, psychotické příznaky a velmi vzácně sebevražedné myšlenky, pokusy o sebevraždu a sebevražda. Souvislost mezi užíváním perorálního izotretinoinu a těmito obtížemi nebyla vyloučena, ani prokázána. Přesto by případným změnám nálad měla být věnována zvláštní pozornost.

Mějte na paměti, že před zahájením léčby perorálním izotretinoinem a po celou dobu léčby musíte:

1. Provést psychiatrickou anamnézu pacienta/pacientky.
2. **Prodiskutovat s pacientem** (případně i s rodiči, pokud syna/dceru doprovázejí) možnost **změn nálady a další potíže**, které by se mohly **během léčby perorálním izotretinoinem objevit**, případně tyto změny může zaznamenat někdo z pacientova okolí.
3. **Jako pomocný materiál pro diskusi s pacientem/pacientkou o jeho/jejím psychickém stavu můžete využít návod obsažený v tomto dokumentu (vycházející z hodnotící škály deprese u dospívajících - Adolescent Depression Rating Scale).**¹
4. Zvýšit dohled nad pacientem nebo odeslat pacienta ke specialistovi, **pokud má v anamnéze změny nálady či psychiatrické onemocnění.**

V případě, že se u pacienta/pacientky objeví symptomy deprese nebo úzkosti po ukončení léčby izotretinoinem, je nutné pacienta/pacientku odeslat na psychiatrické nebo psychologické vyšetření.

¹ Revah-Levy et al. The Adolescent Depression Rating Scale (ADRS): a validation study..BMC Psychiatry. 2007 Jan 12;7:2.

Neobávejte se požádat o psychiatrickou konzultaci, pokud máte podezření na psychickou poruchu; například pokud zjistíte:

- verbalizaci sebevražedných myšlenek.
 - projevy agresivity vůči rodině a známým narušující rodinný život nebo sociální vztahy nebo významné poruchy chování (zmatenost).
 - přetrvávání a/nebo zhoršení depresivních příznaků, stejně tak na pacientovo požádání, případně vždy, když máte jakoukoli pochybnost týkající se pacientova psychiatrického stavu.
- Zvláštní péči je nutné věnovat pacientům s depresí v anamnéze. U všech pacientů mají být známky deprese monitorovány a v případě potřeby zahájena odpovídající léčba.

III. Poruchy metabolismu lipidů, které mohou zapříčinit akutní pankreatitidu, zvýšení transamináz a hepatitidu

Léčba perorálním izotretinoinem ovlivňuje hladinu lipidů v plazmě. Přesný mechanismus a vliv na metabolismus lipoproteinů bohatých na triglyceridy (chylomikrony a lipoproteiny s velmi nízkou hustotou) není přesně znám. Léčba perorálním izotretinoinem může rovněž ovlivnit hladiny transamináz a může způsobit hepatitidu.

Nezapomeňte:

- Provést vyšetření hladiny lipidů a transamináz v séru (nalačno) před zahájením léčby, 1 měsíc po začátku léčby a následně vždy v 3měsíčních intervalech, pokud nebude klinicky indikována nutnost častějších kontrol.
- Ukončete léčbu perorálním izotretinoinem, pokud dojde k hypertriglyceridémii, kterou nelze udržovat na přijatelné hladině, nebo vyskytnou-li se příznaky pankreatitidy. Koncentrace převyšující 800 mg/dl nebo 9 mmol/l jsou v některých případech spojeny s akutní pankreatitidou, která může být fatální.
- Snižte dávku nebo ukončete léčbu perorálním izotretinoinem v případě, že hladiny transamináz nelze kompenzovat.

DALŠÍ OPATŘENÍ PRO POUŽITÍ

Všechny pacienty je nutné poučit:

- ▼ Aby současně s perorálním izotretinoinem neužívali tetracykliny (riziko intrakraniální hypertenze).
- ▼ Aby neužívali doplňky stravy obsahující vitamin A nebo beta-karoteny.
- ▼ Aby neužívali jiné retinoidy (alitretinoin, acitretin).
- ▼ Aby v případě, že nosí kontaktní čočky, nosili po dobu léčby brýle.
- ▼ Aby se nevystavovali slunečnímu záření a aby, pokud možno, používali ochranné prostředky (SPF >30).
- ▼ Aby se vyvarovali topické aplikace keratolytických nebo exfoliativních přípravků.
- ▼ Aby se během léčby vyvarovali intenzivní tělesné zátěže (riziko rhabdomyolýzy).
- ▼ Aby si během léčby a alespoň 6 měsíců po ukončení léčby neodstraňovali tělesné ochlupení pomocí vosku. Rovněž nesmí podstupovat chirurgickou ani laserovou dermabrazi (metody používané k vyhlazení pokožky a odstranění jizev nebo známek stárnutí). Tyto postupy mohou vyvolat vznik jizev, hypo- nebo hyperpigmentaci (zesvětlení nebo zvýšené zbarvení) kůže nebo olupování epidermis.

Jakékoli podezření na závažný nebo neočekávaný nežádoucí účinek a jiné skutečnosti závažné pro zdraví léčených osob musí být hlášeno Státnímu ústavu pro kontrolu léčiv. Podrobnosti o hlášení najdete na **www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek**

Adresa pro zaslání je Státní ústav pro kontrolu léčiv, oddělení farmakovigilance, Šrobárova 48, Praha 10, 100 41, email: farmakovigilance@sukl.cz

Pokud máte další otázky ohledně perorálního izotretinoinu a plánu pro minimalizaci rizika, je Vám k dispozici farmakovigilanční a medicínské oddělení společnosti Pierre Fabre Dermo-Cosmetique:

SERVIS 24H/7D: + 420286004111, **info.cz@pierre-fabre.com**,
Pierre Fabre Dermo-Cosmetique Tchequie s.r.o., Prosecká 851/64,
190 00 Praha 9.

KONTROLNÍ SEZNAM

pro předepisování léčivého přípravku a sledování pacientů

Pacientky – ženy: PŘI KONZULTACI KAŽDÝ MĚSÍC

Požadavky pro preskripci	Před předepsáním	1. předpis	Po 1. měsíci užívání	Po 2. měsíci užívání	Po 3. měsíci užívání	N-tý měsíc užívání	Poslední konzultace	5 týdnů po ukončení léčby
Předat pacientce: - Informační brožuru pro pacientky a pacienty užívající perorální izotretinoin - Brožuru o antikoncepci - Informovaný souhlas s léčbou a antikoncepcí (předložení a podpis) - Zprávu o vyšetření pro gynekologa, obvodního lékaře, případně jiné specialisty - Kartička pro pacientky a pacienty	*							
Zhodnotit, do jaké míry pacientka porozuměla rizikům plynoucím z případného otěhotnění, a že chápe absolutní nutnost používání účinné antikoncepce	*	*	*	*	*	*	*	
Zkontrolovat užívání účinné antikoncepce ⁽¹⁾	*	*	*	*	*	*	*	
Těhotenský test ^(2, 3) - Provést těhotenský test pomocí testu z moči s citlivostí 25 mIU/ml - Ověřit negativní výsledek testu		*	*	*	*	*	*	*
Ověřit psychický stav pacientky. Při pohovoru Vám může pomoci materiál založený na hodnotící škále ADRS (Adolescent Depression Rating Scale).	*	*	*	*	*	*	*	
Vyšetření hladiny transamináz, cholesterolu, triglyceridů ⁽⁴⁾ - provedení vyšetření - kontrola výsledků	*		*	*	*	*		
Klinické vyšetření	*	*	*	*	*	*	*	

KONTROLNÍ SEZNAM

pro předepisování léčivého přípravku a sledování pacientů

Pacienti – muži:

Požadavky pro předepsání	Před předepsáním	Při prvním předepsání	Po prvním měsíci léčby	Po třetím měsíci léčby	Při každé konzultaci
Předat pacientovi: - Informační brožuru pro pacientky a pacienty užívající perorální izotretinoin - Zprávu o vyšetření pro obvodního lékaře, případně jiné specialisty - Kartačka pro pacientky a pacienty	*	*	*	*	*
Ověřit psychický stav pacienta. Při pohovoru Vám může pomoci materiál založený na hodnotící škále ADRS (Adolescent Depression Rating Scale).	*	*	*	*	*
Vyšetření hladiny transamináz, cholesterolu, triglyceridů ⁽⁴⁾ - provedení vyšetření - kontrola výsledků	*	*	*	*	*
Klinické vyšetření	*	*	*	*	*

1. Alespoň jedna, lépe však dvě metody účinné antikoncepce používané již nejméně 4 týdny před zahájením léčby. V tomto způsobu antikoncepce je pokračováno po celou dobu léčby a nejméně 4 týdny po ukončení léčby.
2. Úvodní test: těhotenský test z moči s minimální citlivostí 25 mIU/ml.
3. Následující test: pravidelné měsíční testy z moči s minimální citlivostí 25 mIU/ml prováděné podle zvážení lékaře.
4. Vyšetření se má provést před zahájením léčby, 1 měsíc po zahájení léčby a následně v 3měsíčních intervalech, s výjimkou některých okolností, které opravňují častější kontrolu.

Jak vést dialog s Vaším pacientem

ve spojitosti s léčbou perorálním izotretinoinem

Upraveno na základě škály ADRS (Adolescent Depression Rating Scale)¹

Návod:

- Proberte s pacientem/pacientkou jeho/její nálady v běžném dni.
- Pokud u pacienta/pacientky zachytíte problémy u některé z otázek, rozviňte na toto téma diskusi
- Na základě dialogu s pacientem/pacientkou zhodnoťte jeho/její psychický stav

„Nemám dost energie na školu/práci“	
„Mám potíže s myšlením“	
„Nemohu se zbavit smutku a malátnosti“	
„Ve skutečnosti mě nic nezajímá ani nebaví“	
„Ať dělám cokoli, je to k ničemu“	
„Když je mi takhle, přeji si zemřít“	
„Všechno mě štve“	
„Cítím se sklíčený(á) a znechucený(á)“	
„Špatně spím“	
„Práce/škola mě teď nezajímá, nejde mi to“	

1-A. Revah-Levy et al. The Adolescent Depression Rating Scale (ADRS): a validation study. BMC Psychiatry. 2007;7:2.