



ASL VC



FARMACOVIGILANZA FLASH



Vol. 2, No. 2, Marzo 2018



Valproato vietato in gravidanza.

I medicinali contenenti valproato sono disponibili da molti anni nei paesi dell'UE per il trattamento dell'epilessia, del disturbo bipolare e, in alcuni paesi, dell'emicrania. È noto che se assunto in gravidanza può causare malformazioni nel bambino e disturbi dello sviluppo dopo la nascita.

Sebbene, in precedenza, fossero stati presi provvedimenti per informare meglio le donne su questi rischi e scoraggiare l'uso di valproato nelle ragazze e nelle donne, a meno che non esistesse un'alternativa, le prove dimostrano che questa informazione non è ancora arrivata ai pazienti.

I medicinali a base di valproato sono quindi controindicati, ovvero non devono essere utilizzati, in ragazze e donne in grado di avere figli, a meno che non venga seguito uno speciale programma di prevenzione della gravidanza (PPP). Questo include:

- valutazione della possibilità di ciascuna paziente di rimanere incinta;
- esecuzione di test di gravidanza prima di iniziare e durante il trattamento, come richiesto;
- consulenza sui rischi del trattamento con valproato e necessità di una contraccezione efficace durante tutto il trattamento;
- revisione del trattamento in corso da parte di uno specialista almeno una volta l'anno;
- introduzione di un nuovo modulo di riconoscimento dei rischi che pazienti e prescrittori dovranno sottoscrivere a ciascuna revisione annuale, per confermare che è stata data e compresa una

In questo numero

Valproato controindicato in gravidanza.	1
Retinoidi: nuove informazioni di sicurezza.	1
Esmya® e grave danno epatico.	2
Zinbryta®: revocata la AIC per motivi di sicurezza.	2
ellaOne®: registro delle gravidanze.	2
Gestione dei rischi della politerapia.	3
Pittogramma per le donne in gravidanza.	3
Farmaci ed effetti sulla guida.	3
Aliskiren ... mela, arancia e pompelmo.	4

consulenza appropriata.

Il trattamento con valproato non dovrebbe mai essere iniziato a meno che non siano possibili trattamenti alternativi, anche nelle ragazze di età inferiore alla pubertà.

In gravidanza il valproato è controindicato e deve essere deciso un trattamento alternativo, con un'adeguata consulenza specialistica, per le donne che pianificano una gravidanza; tuttavia, potrebbe esserci un piccolo numero di donne con epilessia per le quali non esiste un adatto trattamento alternativo al valproato e che dovrebbero essere adeguatamente supportate e consigliate.

Approfondimenti:

- http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/Valproate_EMA_IT_23.03.2018.pdf
- <http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/aggiornamento-degli-strumenti-di-minimizzazione-del-rischio-correlato-all%E2%80%99uso-del-valproato->

Retinoidi: prevenzione della gravidanza e disordini neuropsichiatrici.

La revisione dei dati disponibili sulla teratogenicità e sui disturbi neuropsichiatrici con farmaci retinoidi ha concluso che è necessario rafforzare le raccomandazioni per la prevenzione della gravidanza e sensibilizzare sui possibili rischi neuropsichiatrici.

I retinoidi orali (acitretina, alitretinoina, bexarotene, isotretinoina, e tretinoina) sono altamente teratogeni e non devono essere utilizzati durante la gravidanza.

Acitretina, alitretinoina e isotretinoina devono essere utilizzati in accordo alle condizioni previste dal programma di prevenzione della gravidanza (PPP) per tutte le donne in età fertile [v. *valproato*].

Per bexarotene e tretinoina orale si ritiene che, alla luce dell'indicazione oncologica e della popolazione target, soggetta a cure specialistiche in ambito ospedaliero, non sia necessaria l'implementazione di un PPP.

I retinoidi topici (adapalene, alitretinoina, isotretinoina, tazarotene e tretinoina), ancorché l'assorbimento sistemico sia trascurabile e pare improbabile che causino danni al feto, per precauzione, sono

controindicati nelle donne in gravidanza e nelle donne che pianificano una gravidanza.

Casi di depressione, ansia aggravata dalla depressione e alterazioni dell'umore sono stati riportati raramente in pazienti che assumevano retinoidi orali. Non è stato possibile, comunque, identificare un chiaro aumento del rischio di disturbi neuropsichiatrici in persone che assumono retinoidi orali rispetto a quelli che non li assumono. Tuttavia, poiché i gravi disturbi della pelle aumentano di per sé il rischio di disturbi psichiatrici, un'avvertenza su questo rischio viene inserita nelle informazioni sul prodotto per i retinoidi orali.

I pazienti trattati con retinoidi orali devono essere monitorati per segni e sintomi di depressione e indirizzati ad un trattamento appropriato, se necessario. Dovrà essere prestata particolare attenzione ai pazienti con storia di depressione.

Approfondimento:

- http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/IT_Retinoids_23.03.2018.pdf

Farmacovigilanza Flash è un bollettino che si occupa di sicurezza dei farmaci. È lo strumento utilizzato dall'Ufficio Farmacovigilanza della ASL VC per raggiungere gli operatori sanitari dell'azienda, con l'obiettivo di diffondere informazioni sui rischi correlati all'uso dei farmaci, comunicare i provvedimenti regolatori e promuovere la segnalazione delle sospette reazioni avverse.



Esmya® (ulipristal acetato 5 mg) e grave danno epatico.

Esmya® (ulipristal acetato) è stato autorizzato per il trattamento dei sintomi da moderati a gravi dei fibromi uterini, nelle donne che non hanno raggiunto la menopausa. Può essere utilizzato fino a 3 mesi prima che le donne si sottopongano ad un intervento chirurgico per rimuovere i fibromi. In altre pazienti, il trattamento può anche essere condotto a lungo termine, con un periodo di pausa tra un trattamento e l'altro.

L'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) ha avviato una revisione del medicinale Esmya® in seguito alla presenza di quattro segnalazioni di grave danno epatico, tre dei quali si sono conclusi con un trapianto di fegato, in pazienti trattati con il medicinale.

Il Comitato di valutazione dei rischi per la Farmacovigilanza (PRAC) dell'EMA ha effettuato una prima valutazione dei casi di danno epatico e ha ritenuto che Esmya® potesse esserne la causa. Vista la gravità del danno epatico osservato e la probabile correlazione con l'uso del medicinale, si ritiene necessaria una revisione più approfondita. Il PRAC valuterà tutti i dati disponibili per determinare se vi siano implicazioni nell'uso di Esmya®.

Fino al completamento della revisione, al fine di tutelare al meglio le pazienti, sono state concordate le seguenti misure temporanee:

- Il trattamento con Esmya® non deve essere iniziato in nuove pazienti o pazienti che abbiano completato un precedente ciclo di trattamento.
- Per le pazienti in cura con Esmya® è necessario monitorare la funzionalità epatica almeno una volta al mese e a 2-4 settimane dall'interruzione del trattamento.
- Qualora una paziente mostri segni o sintomi compatibili con un



ellaOne®, contraccettivo di emergenza a base di ulipristal acetato, è vendibile al pubblico senza obbligo di ricetta medica per le pazienti di età uguale o superiore a 18 anni, è invece soggetto a ricetta medica da rinnovare di volta in volta per le pazienti di età inferiore a 18 anni.

danno epatico (nausea, vomito, dolore all'ipocondrio destro, anoressia, astenia, ittero, ecc.), la paziente deve essere immediatamente sottoposta ad analisi e test della funzionalità epatica. Le pazienti che presentano livelli di transaminasi 2 volte superiori al limite normale, durante il trattamento con Esmya®, devono interrompere il trattamento ed essere sottoposte a stretto monitoraggio.

- Le pazienti devono essere informate riguardo le misure specifiche da intraprendere in caso di insorgenza di segni e sintomi di danno epatico.

Ulipristal acetato è anche il principio attivo di un altro medicinale autorizzato per la contraccezione d'emergenza, in dose singola, di nome ellaOne®; non sono stati segnalati casi di grave danno epatico e non vi sono problemi nell'uso di questa specialità medicinale, al momento.

Approfondimenti:

http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/NII_Esmya_19.02.2018.pdf
http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/Esmya_EMA_IT.pdf



Zinbryta®: sospesa l'Autorizzazione all'Immissione in Commercio (AIC)

Zinbryta® (daclizumab beta) è un anticorpo monoclonale IgG₁ umanizzato indicato per il trattamento di pazienti adulti affetti da sclerosi multipla, nelle forme recidivanti (relapsing multiple sclerosis, RMS) che hanno avuto una risposta inadeguata ad almeno due terapie modificanti la malattia (DMT) e per i quali è controindicato, o comunque non idoneo, il trattamento con qualsiasi altra DMT.

In seguito alla segnalazione di casi di encefalite e meningoencefalite in pazienti trattati con Zinbryta® l'Agenzia Europea dei Medicinali ha avviato una revisione della sicurezza di questo medicinale. Parallelamente, l'azienda produttrice ha preso la decisione di revocare volontariamente l'AIC per Zinbryta® nell'UE.

I medici devono contattare immediatamente i pazienti che hanno in trattamento con Zinbryta® per discutere le opzioni terapeutiche alternative.

Tutti i pazienti che interrompono Zinbryta® devono essere monitorati almeno mensilmente e devono essere informati che, anche fino a sei mesi dopo l'interruzione del trattamento, possono verificarsi reazioni avverse; inoltre, devono essere avvertiti di contattare immediatamente il loro medico se compaiono nuovi sintomi quali febbre prolungata, cefalea grave, nausea o vomito.

Approfondimento:

http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/Zinbryta_DHPC_I TA_12-03-2018.pdf



ellaOne®: richiamo all'utilizzo del Registro delle Gravidanze.

ellaOne® (ulipristal acetato 30 mg) è un contraccettivo d'emergenza da assumersi entro 120 ore da un rapporto sessuale non protetto o dal fallimento di un altro metodo contraccettivo.

Sebbene ellaOne® riduca significativamente il rischio di gravidanza (da 5,5 a 0,9% se assunto entro le prime 24 ore) non può prevenire tutte le gravidanze; questo è il motivo per cui è stato istituito un Registro delle Gravidanze, come requisito obbligatorio richiesto da EMA, per facilitare la raccolta delle informazioni sulle gravidanze esposte per qualsiasi ragione a ellaOne®.

Fino ad oggi, i dati raccolti attraverso questo registro delle gravidanze, insieme ai dati di vigilanza postmarketing, hanno consentito di registrare 1.119 casi di gravidanze esposte ad ellaOne®.

È necessario il supporto degli operatori sanitari per monitorare i casi di gravidanza in donne che hanno utilizzato ellaOne®, utilizzando il registro dedicato.

Nel caso particolare dei Centri per l'interruzione volontaria della gravidanza, si prega di richiedere a ogni donna in gravidanza se ha fatto uso di contraccezione d'emergenza e, in caso affermativo, di identificare precisamente con quale farmaco. Anche le donne direttamente interessate possono inserire i dati nel registro dedicato.

Link al Registro delle Gravidanze con ellaOne®:
<http://www.hra-pregnancy-registry.com/it/>

Aiutaci a rendere i farmaci più sicuri.

Invia una segnalazione di reazione avversa

(che hai sperimentato in prima persona o di cui sei a conoscenza)

Segnalare una sospetta ADR contribuisce a raccogliere importanti informazioni sulla sicurezza d'uso dei farmaci. Usa www.vigifarmaco.it.

Cosa segnalare? Non è necessario averne la certezza, basta il sospetto!

Guida italiana per la gestione dei rischi della politerapia.

La politerapia è un fenomeno in costante aumento: si calcola che in Italia l'11% degli ultra 65enni assuma 10 o più farmaci e circa il 50% ne assuma tra 5 e 9.

Allo scopo di aiutare i pazienti a curarsi in sicurezza, evitando errori ed effetti collaterali, è apparsa su JAMA una guida semplice per la gestione delle politerapie, proposta da ricercatori italiani (Graziano Onder e Alessandra Marengoni).

L'assunzione contemporanea di più farmaci si verifica quando una persona è affetta da più patologie, solitamente croniche, come l'ipertensione, l'osteoporosi, il diabete o la cardiopatia ischemica. I rischi della politerapia però non sono pochi e possono essere legati alla non corretta assunzione dei farmaci o all'interferenza tra due o più farmaci.

Vi è poi l'effetto che un farmaco somministrato per curare un certo sintomo può avere su un'altra condizione da cui è affetto il paziente, esacerbandola (interazione farmaco-malattia); i FANS potrebbero aumentare la pressione arteriosa o peggiorare la funzionalità renale e pertanto non andrebbero utilizzati in chi soffre di

ipertensione arteriosa o nefropatia.

Le strategie suggerite dalla guida ai pazienti, al fine di evitare i potenziali rischi legati alla politerapia, sono le seguenti: è bene avere sempre uno schema preciso delle terapie assunte, inclusi gli integratori e i prodotti erboristici che possono interferire con il corretto funzionamento di alcuni farmaci; può essere utile coinvolgere un familiare o una persona di supporto (caregiver) nella gestione delle politerapie; ci si può aiutare anche con i dispenser giornalieri e settimanali in modo da non ripetere l'assunzione di pillole più volte o, al contrario, di dimenticare di prenderle; è fondamentale informare il proprio medico di tutta la terapia assunta e avere chiaro il perché un certo farmaco è stato prescritto e discutere con il proprio curante dei suoi possibili effetti collaterali; occorre rivedere periodicamente con il proprio medico lo schema terapeutico, cercando insieme a lui di semplificare e ottimizzare il più possibile la terapia; modificare gli stili di vita potrebbe rendere superflua l'assunzione di alcuni farmaci.

Approfondimenti:
JAMA. 2017; 318(17): 1728.



Tips for Managing Polypharmacy

- Keep an accurate, updated list of your prescribed medications. Ask each clinician you visit to review your list.
- Inform your doctor of any supplements, herbal products, and over-the-counter medications you are taking.
- Understand why you are taking each of your medications. Be aware of what side effects to look out for.
- Discuss ways to simplify your medication regimen with your doctor. Ask if you can discontinue any medications.
- Take all medications as prescribed. Do not suddenly stop taking any prescribed medication.

Approfondimento:
National Institute on Aging
www.nia.nih.gov/health/safe-use-medicines-older-adults.

La politerapia, specie negli anziani, impone un onere considerevole in disabilità e ricoveri ospedalieri, ma soprattutto in eventi avversi.

Uno dei modi per ridurre i danni da politerapia è il deprescribing, ossia l'insieme dei processi che porta alla sospensione sicura ed efficace dei farmaci inappropriati.

www.deprescribing.org

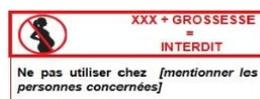
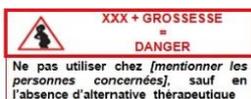
Pittogramma sulle confezioni per le donne in gravidanza.



In Francia è arrivato un bollino stampato direttamente sulla scatola per segnalare alle donne in gravidanza i farmaci potenzialmente pericolosi; ciò grazie ad un provvedimento della Direction Generale Santé del Ministero della Salute che mira a dare ancora maggiore evidenza alle avvertenze che già compaiono sui foglietti illustrativi.

Due, in particolare, i bollini ideati allo scopo dalle autorità sanitarie francesi:

- un triangolo rosso recante all'interno la silhouette di una donna incinta contraddistinguerà tutti i farmaci sconsigliati nel periodo di gravidanza, da assumere cioè soltanto se non ci sono alternative terapeutiche disponibili;



- un cerchio rosso barrato, sempre accompagnato dalla silhouette della mamma con il pancione, indicherà invece i farmaci assolutamente da evitare.

In entrambi i casi, poi, una breve didascalia di accompagnamento spiega il significato del logo e rammenta il principio attivo del medicinale, in modo da aiutare le consumatrici a ricordare i prodotti cui prestare più attenzione.

Circa il 60% dei farmaci attualmente in commercio in Francia dovrà recare sulla confezione uno dei due bollini: il 40% circa il logo che consiglia l'uso del prodotto in gravidanza, il 20% quello che lo vieta.

Approfondimento: <http://solidarites-sante.gouv.fr/actualites/presse/communiqués-de-presse/article/les-boites-de-medicaments-s-adaptent-pour-améliorer-la-visibilité-de->

Farmaci ed effetti sulla guida: informazioni e percezione del rischio.



Molti pazienti a cui vengono prescritti farmaci che potrebbero compromettere la sicurezza alla guida affermano di non ricordare di essere stati avvertiti di questo rischio, secondo i ricercatori del Pacific Institute for Research and Evaluation di Calverton (U.S.A.) e della West Virginia University a Morgantown.

Nel complesso, 7.405 guidatori selezionati a caso in 60 centri hanno completato un sondaggio che conteneva domande sul loro uso di farmaci da prescrizione.

Di questi, il 19,7% ha riferito di avere fatto uso entro i due giorni precedenti il sondaggio di un farmaco con potenziale interessamento delle capacità di guida e il 78,2% ha affermato che il farmaco era stato prescritto direttamente all'interessato. L'85,8% degli utilizzatori di sedativi e l'85,1% degli utilizzatori di narcotici prescritti hanno segnalato di aver ricevuto informazioni sulla potenziale pericolosità alla guida, rispetto a solo il 62,6% degli utilizzatori di farmaci stimolanti e al 57,7% di utilizzatori di farmaci antidepressivi prescritti. Era presente una variazione per sesso, razza/etnia, reddito, regione geografica e orario del giorno per quanto riguarda la ricezione degli avvertimenti.

Lo studio fornisce prove di opportunità mancate per la fornitura di informazioni su possibili rischi alla guida, identifica i sottogruppi che potrebbero necessitare di interventi migliorati e offre una prova preliminare del fatto che ricevere avvertenze rispetto ai possibili problemi alla guida sia associato a una maggiore percezione del rischio.

Approfondimento: Journal of Studies on Alcohol and Drugs. 2017; 78 (6): 805-13.

Cosa segnalare? Non è necessario averne la certezza, basta il sospetto!

Aliskiren ... mela, arancia e pompelmo.

La somministrazione di succo di frutta e di aliskiren ha portato ad una diminuzione dell'AUC (area sotto la curva concentrazione/tempo) e della C_{max} di aliskiren.

POMPELMO. Il riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) riporta che la somministrazione concomitante di 300 ml di succo di pompelmo con aliskiren 150 mg ha prodotto una diminuzione del 61% dell'AUC di aliskiren (Eur J Clin Pharmacol. 2012;68:697-708) e la somministrazione concomitante con aliskiren 300 mg ha prodotto una riduzione del 38% dell'AUC di aliskiren (Clin Pharmacol Ther. 2010;88:339-42).

Il meccanismo ha coinvolto una minore biodisponibilità, come indicato da una ridotta C_{max} (-81% e -61% nei due studi). L'effetto del succo di pompelmo è variato notevolmente tra gli individui, rendendo difficile prevedere l'impatto dell'interazione in un singolo paziente. Presumibilmente, l'interazione coinvolge l'inibizione del trasportatore intestinale OATP1A2, coinvolto nella diffusione attiva dell'aliskiren.

ARANCIA. Uno studio che ha coinvolto 12 soggetti sani ha rilevato che la somministrazione concomitante di 200 ml di succo di arancia con aliskiren 150 mg ha prodotto una riduzione del 62% (95% CI 47%-72%, $P < 0.001$) dell'AUC e dell'80% (95% CI 63%-89%, $P < 0.001$) del picco di concentrazioni plasmatiche (C_{max}) di aliskiren. L'attività reninica è risultata maggiore (87%) durante la somministrazione di succo d'arancia rispetto all'assunzione con sola acqua. (Br J Clin Pharmacol. 2011; 71: 718-26)

MELA. Lo stesso studio, rispetto all'assunzione di 200 ml di succo di mela con aliskiren 150, ha rilevato la riduzione dell'AUC e della C_{max} di aliskiren dell'84% (95% CI 72%-91%, $P < 0.001$) e del 63% (95% CI 46%-74%, $P < 0.001$), rispettivamente. L'attività reninica è risultata maggiore con il succo di mela (67%) rispetto alla sola acqua.

In quest'ultimo studio non sono stati rilevati effetti sulla clearance

renale o sull'emivita dell'aliskiren. Il meccanismo di interazione è stato probabilmente l'inibizione dell'influsso di aliskiren mediato dal OATP2B1 nell'intestino tenue.

È possibile, quindi, che la riduzione della biodisponibilità di aliskiren sia dovuta ad una inibizione della captazione del farmaco mediata dai polipeptidi di trasporto degli anioni organici causata da componenti del succo di frutta nel tratto gastrointestinale.

L'effetto di bevande a base di estratti vegetali (inclusi gli infusi di erbe) sull'assorbimento di aliskiren non è stato investigato; comunque, composti potenzialmente inibenti l'assorbimento di



aliskiren mediato da polipeptidi trasportatori degli anioni organici sono ampiamente presenti nella frutta, nella verdura e in molti altri prodotti vegetali.

Pertanto, sia i succhi di frutta – soprattutto quelli di arancia, pompelmo e mela – sia le bevande contenenti estratti vegetali – inclusi gli infusi di erbe – non devono essere assunte insieme a aliskiren, a causa del rischio di fallimento terapeutico.

ASL VC

S.S. Risk Management
Responsabile dr. Germano Giordano
c.so M. Abbiate, 21
13100 VERCELLI

Telefono:

+39 0161 593120

Fax:

+39 0161 593501

Posta elettronica:

farmacovigilanza@aslvc.piemonte.it

Responsabile Farmacovigilanza:

dott. Roberto Corgnati

Per le modalità di segnalazione, per scaricare i modelli e per le possibilità di trasmissione, visitate il nostro sito Web al seguente indirizzo:

<http://www.aslvc.piemonte.it/organizzazione/ambito-del-farmaco/farmacovigilanza>

Si incoraggia la segnalazione di tutte le sospette reazioni avverse a farmaci, inclusi i vaccini, i prodotti da banco, i rimedi erboristici ed i prodotti delle medicine alternative.

In modo particolare, si richiede la segnalazione di:

- tutte le sospette reazioni avverse ai farmaci di nuova immissione in commercio;
- tutte le sospette reazioni dovute ad interazione farmacologica;
- tutte le sospette reazioni che hanno causato morte o hanno messo in pericolo la vita del paziente, richiesto un ricovero ospedaliero o prolungato una degenza in ospedale, o che hanno determinato invalidità o comportato un'anomalia congenita o un difetto alla nascita;
- errori terapeutici e near misses.

Cosa segnalare? Non è necessario averne la certezza, basta il sospetto!